



PROGRAMA
DE CIÊNCIAS
DA REABILITAÇÃO

CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação

Mestrado Acadêmico em Ciências da Reabilitação

YURI RODRIGUES LUZ DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS PREDITIVOS DE RESPOSTA À
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA FINAL (PEEP) EM
INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)**

RIO DE JANEIRO

2023

Autorizo a reprodução e a divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, convencional ou eletrônico, para fins de estudo e de pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA
Elaborada pelo Sistema de Bibliotecas e
Informação – SBI – UNISUAM

616.2 Araújo, Yuri Rodrigues Luz de.
A663a Avaliação dos métodos preditivos de resposta à Pressão Expiratória Positiva Final (PEEP) em indivíduos com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) / Yuri Rodrigues Luz de Araújo. – Rio de Janeiro, 2023.
31 p.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Reabilitação) - Centro Universitário Augusto Motta, 2023.

1. Aparelho respiratório - Avaliação. 2. Pressão Expiratória Positiva Final (PEEP) – Estudo de casos. 3. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) – Estudo de casos. 4. Manobra de Recrutamento Alveolar (MRA) – Avaliação. I. Título.

CDD 22.ed.

YURI RODRIGUES LUZ DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS PREDITIVOS DE RESPOSTA À
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA FINAL (PEEP) EM
INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Ciências da
Reabilitação, do Centro Universitário
Augusto Motta, como parte dos requisitos
para obtenção do título de **Mestre** em
Ciências da Reabilitação.

Linha de Pesquisa: Avaliação Funcional
em Reabilitação.

Orientador: Luís Felipe da Fonseca Reis

RIO DE JANEIRO
2023

YURI RODRIGUES LUZ DE ARAUJO

**AVALIAÇÃO DOS MÉTODOS PREDITIVOS DE RESPOSTA À
PRESSÃO EXPIRATÓRIA POSITIVA FINAL (PEEP) EM
INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DO DESCONFORTO
RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)**

Examinada em: 14/12/2023

Luis Felipe da Fonseca Reis
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

Bruno Curty Bergamini
Universidade Federal de Juiz de Fora– HFJF - EBSERH

Cristina Marcia Dias
Centro Universitário Augusto Motta – UNISUAM

RIO DE JANEIRO
2023

Para meus amados pais, para minha
companheira, para todos que fizeram
parte, e principalmente para os iguais
a mim.

Agradecimentos

Essa dissertação só se tornou real por força e colaboração de várias pessoas que ao longo de toda a minha vida estenderam a mão para que meu futuro pudesse ser diferente, pessoas que foram essencialmente importantes na minha formação de caráter e das experiências das quais vivi até hoje. A minha mãe por toda a batalha em criar uma criança com todos os desafios e dificuldades da vida suburbana, sempre com muito amor e dedicação, meu obrigado. Ao meu pai pelo apoio e confiança a todo momento, meu obrigado. A minha companheira que sempre acreditou na possibilidade de crescimento profissional e pessoal me dando forças e amor para permanecer e finalizar esta dissertação, meu obrigado. A minha irmã e madrasta pelo incentivo e colaboração nesta caminhada, meu obrigado. Aos subordinados e superiores que me auxiliaram e deram força em todo o período de caserna, meu obrigado. Aos colegas de trabalho que tive o prazer em ombrear plantões, em especial a Fabiana Machado Canuto que me deu incentivo, me iniciou na profissão e viu de alguma forma potencial, meu obrigado. As professoras Doutoras Cristina M. Dias e Camilla Polonini Martins que me guiaram e ajudaram em todo o período de faculdade, meu obrigado. Aos professores que tive a honra de aprender e compartilhar experiências, muito obrigado. Ao Prof. Dr. Luis Felipe Reis, pela ajuda, paciência e dicas fundamentais quando me senti perdido e improdutivo, meu obrigado. Aos amigos, pelos momentos de ajuda e diversão, meu obrigado. A todos meus semelhantes, meus sinceros agradecimentos.

“...Eu sou a continuação de um sonho, da minha mãe, do meu pai, de todos que vieram antes de mim.

Eu sou a continuação de um sonho, da minha vó, do meu vô, quem sangrou pra gente poder sorrir...”

Abebe Bikila – BK’

Resumo

Introdução: A SDRA é caracterizada por eventos clínicos que desencadeiam injúria pulmonar de início súbito associada à hipoxemia refratária grave, redução da complacência e edema pulmonar inflamatório que podem se beneficiar do uso de PEEP. A heterogeneidade pulmonar associada a uma área de pulmão funcional reduzida (“pulmão do bebê”) exige estratégias individualizadas de suporte ventilatório, incluindo eventuais estratégias de resgate como as manobras de recrutamento alveolar a fim de minimizar os danos secundários à *Ventilator-induced lung injury* (VILI). As diferentes respostas à PEEP nestes pacientes ainda carecem de balizamento consensual e assim, entender como avaliar qual (ais) paciente(s) respondem a variações de PEEP torna-se imperioso nesta população. **Objetivos:** Analisar a acurácia e comparar quatro métodos de avaliação de resposta a PEEP descritos na literatura, correlacionando-os com características clínicas e mecânicas de pacientes com SDRA. **Métodos:** Estudo de análise secundária de uma coorte de pacientes com SDRA. Todos os pacientes com SDRA grave, ventilados em prono e que apresentassem uma $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ sustentada por mais de 120 min, foram avaliados em relação ao perfil de recrutabilidade por 4 diferentes métodos antes da realização da manobra de recrutamento alveolar (MRA): medida do *Stress Index* (SI), avaliação do *Shape* da curva PxV, avaliação da Abordagem da histerese da curva PxV e o cálculo do *Recruitment to Inflation ratio (RI-ratio)*. A partir daí os pacientes eram classificados em “recrutável” ou “não recrutável” seguindo os balizadores descritos para cada um dos índices e em seguida eram submetidos à manobra de recrutamento alveolar máximo. Ao final da manobra os pacientes eram avaliados quanto à resposta à manobra de recrutamento. **Resultados:** Foram avaliados 86 indivíduos, de ambos os sexos, com média de idade de $60,92 \text{ anos} \pm 12,18$, A duração média de internação hospitalar foi de $17,43 \pm 12,07$ dias, e o tempo médio de ventilação mecânica de $13,48 \pm 7,8$ dias, com uma taxa de mortalidade de 44,2% ($n=38$). Os resultados confirmaram estudos prévios e demonstraram que Shape da curva PxV ($AUC = 0,827$ [IC95% 0,73 – 0,92]; $p= 0,047$); Histerese ($AUC = 0,896$ [IC95% 0,83 – 0,96; $p= 0,035$ e RI Ratio ($AUC 0,878$ [IC95% 0,80 – 0,95]; $p=0,037$) são acurados para avaliação de resposta à PEEP. Entretanto, o SI

apresentou uma AUC 0,64 com um $p = 0,061$ e assim não parece ser acurado para predizer resposta à PEEP. Os valores de "cutoff point" demonstraram ser menores do que os estabelecidos em estudos prévios tanto na abordagem da histerese ($V_{Ce} - V_{Ci} = 378ml$; índice de GINI = 0,792) quanto no RI-Ratio = 0,335; índice de GINI 0,756. **Conclusão:** A indicação da MRA adequada é essencial para melhorar os desfechos clínicos e proteção pulmonar. Assim, a escolha do método apropriado para avaliar a resposta à PEEP pode contribuir para a redução da morbimortalidade e uma melhor evolução clínica.

Palavras-chave: SDRA, PEEP. Recrutamento alveolar (<http://decs.bvs.br/>).

Abstract

Introduction: Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by clinical events that trigger sudden onset lung injury associated with severe refractory hypoxemia, reduced compliance and inflammatory pulmonary edema that may benefit from the use of positive end-expiratory pressure (PEEP). Lung heterogeneity associated with a reduced functional lung area ("baby lung") requires individualized ventilatory support strategies, including occasional rescue strategies such as alveolar recruitment maneuvers(rm) in order to minimize secondary damage to the injury. ventilator-induced lung disease (VILI). The different responses to PEEP in these patients still lack consensus and therefore, understanding how to assess which patient(s) respond to PEEP variations becomes imperative in this population.

Objectives: To analyze the accuracy and compare four methods for evaluating the response to PEEP described in the literature, correlating them with the clinical and mechanical characteristics of patients with ARDS. **Methods:** Secondary analysis study of a cohort of patients with ARDS due to. All patients with severe ARDS, ventilated in the prone position and with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ sustained for more than 120 min, were evaluated in relation to the profile of recruitability by four different methods before performing the maximal alveolar recruitment maneuver: measurement of the stress index, evaluation of the shape of the PxV curve, evaluation with the hysteresis approach and calculation of the RI-ratio. From then on, the patients were classified as "recruitable" or "non-recruitable", following the criteria described for each of the indices, and then they were submitted to the maximum alveolar recruitment maneuver. At the end of the maneuver, the patients were evaluated regarding their response to the recruitment maneuver. **Results:** A total of 86 individuals of both sexes were evaluated, with a mean age of $60.92 \text{ years} \pm 12.18$. The mean length of hospital stay was 17.43 ± 12.07 days, and the mean time of mechanical ventilation was 13.48 ± 7.8 days, with a mortality rate of 44.2% (n=38). The results confirmed previous studies and revealed that the shape of the PxV curve (AUC = 0.827 [95% CI 0.73 – 0.92]; p= 0.047), Hysteresis (AUC = 0.896 [95% CI 0.83 – 0.96; p = 0.035]), and IR Ratio (AUC 0.878 [95% CI 0.80 – 0.95]; p=0.037) are accurate for evaluating the response to PEEP. However, the Stress Index presented an AUC of 0.64 with a p = 0.061 and therefore does not seem accurate in predicting the response to PEEP.

Hysteresis ($V_{Ce} - V_{Ci} = 378\text{ml}$; GINI index = 0.792) as well as RI-ratio = 0.335; GINI index 0.756. **Conclusion:** The indication of the appropriate alveolar recruitment maneuver is essential to improve clinical stages and lung protection. The choice of the protection method to evaluate the response to PEEP can contribute to the reduction of morbidity and mortality and improved clinical outcomes.

Keywords: ARDS; PEEP; Alveolar recruitment (<http://decs.bvs.br/>).

Lista de Quadros e Tabelas

Fluxograma 1	Sequência de procedimentos utilizados no estudo
Tabela 1	Caracterização clínica da Amostra do Estudo
Tabela 2	Análise comparativa das variáveis ventilatórias com os diferentes fenótipos mecânicos do sistema respiratório
Tabela 3	Análise de comparações múltiplas das variáveis ventilatórias entre os diferentes fenótipos mecânicos do sistema respiratório
Tabela 4	Análise de acurácia dos métodos de resposta à PEEP
Tabela 5	Métricas de avaliação dos classificadores contínuos de predição de resposta à PEEP

Lista de Figuras e Gráficos

- Figura 1 Determinação clínica do índice de stress
- Figura 2 Diferenças da forma da curva PxV
- Figura 3 Abordagem da histerese da curva PxV
- Figura 4 Espaço morto alveolar, diferenças entre abordagens
- Figura 5A Presença de pressão de abertura de via aérea
- Figura 5B Ausência de pressão de abertura de via aérea
- Figura 6 Representação matemática do cálculo para obtenção da razão recrutamento insuflação.
- Figura 7 Distribuição percentual da PEEP titulada após a manobra de recrutamento alveolar
- Gráfico 1 Modelo preditivo sob curva ROC
- Gráfico 2 Qualidade do modelo amostral

Lista de Abreviaturas e Siglas

SDRA:	Síndrome Do Desconforto Respiratório Agudo
VILI:	<i>Ventilator-induced lung injury</i>
PEEP:	Pressão Expiratória Positiva Final
CRF:	Capacidade Residual Funcional
FiO ₂ :	Fração Inspirada de Oxigênio
Fr:	Frequência respiratória
PaO ₂ :	Pressão arterial de Oxigênio
SpO ₂ :	Saturação periférica de Oxigênio
P x T:	Curva Pressão x Tempo
P x V:	Curva Pressão x Volume
ΔP/DP:	Driving pressure
VC:	Volume Corrente
Cest:	Complacência Estática do sistema respiratório
EELV:	End-Expiratory Lung Volume
RC:	Recrutamento ciclico alveolar
AOP:	<i>Airway Opening Pressure</i>
Pplat:	Pressão de Platô
IRPM:	Incursões respiratórias por minuto
SI:	<i>Stress Index</i>
RI Ratio:	<i>Recruitment To Inflation Ratio</i>
VP:	Verdadeiro positivo
VPP:	Valor preditivo positivo
FP:	Falso positivo
MRA:	Manobra de Recrutamento Alveolar
FN:	Falso negativo
VPN:	Valor preditivo negativo

VN:	Verdadeiro negativo
ROC:	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
AE:	Átrio esquerdo
ODS3:	3º Objetivo para o Desenvolvimento Sustentável
HCPM-RJ:	Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro
VCeH → L:	Volume exalado durante a redução da PEEP alta para PEEP baixa
VCeH:	Volume exalado durante a redução da PEEP alta
VCi:	Volume corrente inspirado predefinido
VCe:	Volume corrente expirado
PplatL:	Pressão de platô obtida com PEEP baixa
PEEPH:	PEEP alta
PEEPL:	PEEP baixa
RI:E:	Razão inspiração e expiração
UNISUAM:	Centro Universitário Augusto Motta
SDMO:	Síndrome de disfunção multiorgânica
IMC:	Índice de massa corporal
VC ml/kg:	Volume corrente por quilograma
PAM:	Pressão arterial média
Csr:	Complacência do sistema respiratório
K-S:	Métrica Kolmogorov-Smirnov
TIE:	Tomografia por impedância elétrica
Crec:	Complacência do pulmão recrutado

Sumário

Sumário

Agradecimentos	6
Resumo.....	8
Abstract	10
Lista de Quadros e Tabelas.....	12
Lista de Figuras e Gráficos	13
Lista de Abreviaturas e Siglas	14
PARTE I – PROJETO DE PESQUISA	18
Capítulo 1 Referêncial Teórico	19
Introdução	19
1.2 Métodos de avaliação da recrutabilidade pulmonar e incremento A PEEP	21
1.2.1 Pressão de distensão ou driving pressure (DP)	21
1.2.2 Índice de stress (Stress index).....	22
1.2.3 Relação ou razão recrutamento-insuflação (R/I)	24
1.2.4 Avaliação da curva ou loop pressão-volume (shape da curva P x V)	25
1.2.5 Avaliação do espaço morto alveolar	27
1.3 Justificativas	29
1.3.1 Relevância para as ciências da reabilitação	30
1.3.2 Relevância para o desenvolvimento sustentável	30
1.4 Objetivos	31
1.4.1 Geral	31
1.4.2 Específicos	31
1.5 Hipóteses	31
Capítulo 2 Participantes e Métodos	32
2.1 Aspectos éticos	32
2.2 Delineamento do estudo	33
2.3 Local de realização do estudo.....	33
2.4 Amostra	34
2.4.1 Local de recrutamento dos participantes.....	34
2.4.2 Critérios de inclusão	34

2.4.3	Critérios de exclusão	35
2.5	Procedimentos	35
2.5.1	Fluxograma dos procedimentos	35
2.5.2	Razão recrutamento – insuflação (<i>Recruitment to inflation ratio</i>)	37
2.5.3	Avaliação do Índice de Estresse (Stress Index)	39
2.5.4	Avaliação do loop pressão-volume (<i>shape</i> da curva P x V e histerese)	39
2.5.5	Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo	40
2.6	Variáveis de desfecho primário	42
2.7	Variáveis de desfecho secundário	42
2.8	Análise dos dados	42
2.8.1	Plano de análise estatística.....	43
3.0	Resultados.....	45
3.1	Acurácia dos métodos avaliativos de resposta à PEEP	51
4.	Discussão	55
5.	Conclusão.....	59
6.	Referências	60
	Apêndice 1 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	66
	Anexo 1 – Parecer Consustanciado do Comitê de Ética em Pesquisa.....	69
	PARTE II – Produção intelectual	74
	Contextualização da Produção	74
	Disseminação da Produção	75
	Manuscrito para Publicação.....	Erro! Indicador não definido.

PARTE I – PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1 Referencial Teórico

Introdução

A SDRA foi descrita primariamente em 1967, sendo caracterizada *triggers* clínicos diversos que desencadeiam uma injúria pulmonar de início súbito associada à hipoxemia refratária grave, redução da complacência e edema pulmonar inflamatório. Estes pacientes não respondiam aos cuidados usuais de terapia respiratória à época, mas se beneficiavam do uso de PEEP (ASHBAUGH et al., 1967). Deste então, diversos avanços ocorreram nos critérios diagnósticos (BERNARD et al., 1994) (RANIERI et al., 2012) (definição euroamericana de 1994 e depois as definições de Berlim em 2012) e nas estratégias de tratamento e nos mecanismos promotores do dano alveolar difuso característico desta síndrome. Na SDRA encontramos pulmões profundamente heterogêneos, úmidos, pesados e com uma área de pulmão funcionante, muito pequena. Este entendimento se consolida a parte de estudos prévios do professor Luciano Gattinoni que por reconstrução tomográfica demonstra que pacientes com SDRA apresentam aproximadamente 25 – 30% de pulmão funcionante e disponível à ventilação, variando obviamente com a gravidade da injúria pulmonar e relacionando-se diretamente à Complacência do Sistema Respiratório (Csr) (GATTINONI et al., 1986). Estes achados descreveram esta pequena área funcionante como “*baby lung*” ou “pulmão do bebê”. Mais recentemente a busca por proteção pulmonar e um maior entendimento sobre a *Ventilator-Induced Lung Injury* (VILI) reforçaram o papel do “*baby lung*” ao conceito de *strain* pulmonar definido como deformação do parênquima pulmonar em geral associada à deformação volumétrica (CHIUMELLO et al., 2008).

Os complexos mecanismos clínicos, inflamatórios e mecânicos dos pulmões dos pacientes com SDRA alavancaram avanços nas estratégias de suporte ventilatório avançado, priorizando estratégias que minimizem o dano secundário promovido pela própria ventilação mecânica (VILI).

Desde a primeira descrição, estratégias que promovam melhor troca gasosa e assegurem pulmões abertos ao final da expiração se tornaram uma obsessão dos

clínicos no mundo. A PEEP tem sido utilizada durante a ventilação mecânica desde a primeira descrição da SDRA. Nas décadas subsequentes, diversas estratégias para titulação da PEEP ideal foram propostas. Valores mais altos de PEEP podem melhorar a oxigenação arterial, reduzir o estresse e o strain pulmonar cíclico e promover uma ventilação mais homogênea, evitando o colapso alveolar no final da expiração, desde que esta PEEP promova o aumento da capacidade residual funcional (CRF) e da área pulmonar útil à ventilação. No entanto, a PEEP também pode promover consequências hemodinâmicas e até contribuir para a lesão pulmonar induzida pelo ventilador quando a PEEP mesmo ajustada em valores maiores é incapaz de promover ganho pulmonar e assim ao invés disso, produzem hiperdistensão alveolar que agravam as repercussões hemodinâmicas. O efeito geral da PEEP está relacionado principalmente ao equilíbrio entre o número de alvéolos que são recrutados para participar da ventilação e a quantidade de pulmão hiperdistendido quando a PEEP é aplicada. As técnicas para avaliar o quanto este parênquima pulmonar responde à PEEP, o quanto novas unidades alveolar são abertas e o quanto de hiperdistensão foi produzida por esta pressão podem ajudar a direcionar uma titulação de PEEP mais segura e eficaz, além de fornecer informações sobre o potencial de recrutabilidade destes pulmões. Algumas estratégias de titulação da PEEP tentam pesar os efeitos benéficos na oxigenação arterial e na prevenção do colapso alveolar cíclico com o potencial prejudicial da hiperdistensão. Um método para escolha da PEEP é uma tabela PEEP/FiO₂ que prioriza o ajuste da PEEP baseado em critérios de suporte para garantia da oxigenação arterial. Outros métodos definem a PEEP com base em parâmetros mecânicos, como pressão de platô, complacência do sistema respiratório ou pressão transpulmonar. Nenhum método único de titulação da PEEP demonstrou melhorar os resultados clínicos em comparação com outras abordagens de configuração da PEEP (SAHETYA et al., 2017).

1.2 Métodos de avaliação da recrutabilidade pulmonar e incremento a PEEP

A identificação de um pulmão respondedor ao incremento da PEEP se dá através de ferramentas e manobras amplamente utilizadas e validadas, sendo elas: avaliação da Pressão de distensão ou *driving pressure* (ΔP), análise do índice de estresse (*stress index*), relação ou razão recrutamento / insuflação (*R/I ratio*), avaliação do *shape* (forma ou morfologia) da curva pressão x volume (loop P x V), avaliação pela abordagem da histerese que avalia a variação de volume corrente a partir de um mesmo ponto de pressão na fase inspiratória e na fase expiratória, além da avaliação do espaço morto fisiológico e avaliação hemodinâmica.

1.2.1 Pressão de distensão ou *driving pressure* (DP)

A *driving pressure* (ΔP), ou pressão de distensão foi inicialmente descrita em um estudo com pacientes que apresentavam diagnóstico de SDRA (AMATO *et al.*, 2015). Os autores verificaram que em pacientes com SDRA o pulmão saudável, ou seja, disponível para ventilação é notavelmente reduzido, gerando menor Csr. Neste estudo Marcelo Amato e colaboradores (2015) presumiram que valores normais de volume corrente são diretamente influenciados pela complacência, portanto este índice indicaria que o tamanho funcional dos pulmões seria um preditor de resultados melhor que apenas o volume corrente avaliado de forma isolada. Apresentando a razão pela fórmula $\Delta P = VC / Cest$ (onde ΔP é a *driving pressure*, VC é o volume corrente e Cest é a complacência estática do sistema respiratório) e pode ser calculada em pacientes sem esforços inspiratórios, através da diferença entre a pressão de platô ou pressão de pausa e a PEEP.

O estudo constatou que pacientes com maior *driving pressure* apresentaram menor sobrevida, não sendo relacionado com variações coexistentes da PEEP e da pressão de platô, aumentando significativamente a mortalidade quando ΔP superior a 15 cmH₂O (AMATO *et al.*, 2015).

A variável tornou-se útil para avaliação da recrutabilidade, pois a driving pressure está relacionada ao grau de distensão pulmonar, e quanto maior essa distensão maior o risco de VILI.

Por exemplo, quando o incremento de PEEP promove recrutamento de novas unidades alveolares, aumentando o *End-Expiratory Lung Volume* (EELV) ou a capacidade residual funcional (CRF) causará redução do *stress* (força aplicada aos pulmões) e do *strain* (deformação do parênquima pulmonar) devido ao maior número de unidades alveolares funcionais, produzindo como consequência final redução da *driving pressure* (AOYAMA *et al.*, 2018).

Quando é verificado o aumento na oxigenação, complacência e redução na *driving pressure* após o recrutamento alveolar com o incremento de PEEP, podemos afirmar que esta melhora é consequência direta do recrutamento dos alvéolos colapsados, melhorando também a CRF. Já em pacientes que não respondem, em hipótese, a este incremento não ocorre o aumento da CRF e por este motivo, aumentos de PEEP podem produzir mais efeitos deletérios e indutores de VILI e assim maior morbimortalidade. Por estes mesmos mecanismos fisiológicos, valores de $\Delta P \geq 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, estão associados a piores desfechos, razão pela qual hoje tem-se norteado os ajustes finos durante a ventilação mecânica (por exemplo, ajuste do volume corrente) para manter a $\Delta P < 15 \text{ cmH}_2\text{O}$. (ZEE AND GOMMERS, 2019; AMATO *et al.*, 2015).

1.2.2 Índice de stress (Stress index)

A análise da curva pressão-tempo ($P \times T$) em modo de controle volumétrico em pacientes passivos foi descrita por Grasso e colaboradores em 2004 com o objetivo inicial de detectar presença de recrutamento ou hiperdistensão e assim assegurar uma estratégia ventilatória protetora em um modelo experimental ratos. Estes autores avaliaram a porção terminal dessa curva com a ventilação em fluxo constante, baixo e com pacientes em ventilação mecânica controlada. Foram definidos valores de volume corrente e PEEP com propósito de obter curvas $P \times T$ em três momentos (Figura 1):

- (1) **curva P x T reta:** demonstra o padrão de normalidade, onde há complacência constante e estresse mínimo, também descrita como coeficiente $b = 1$.
- (2) **curva P x T com concavidade para baixo:** demonstra a presença de alvéolos potencialmente recrutáveis, sugerindo ocorrência de recrutamento ciclico alveolar (RC), apontando aumento da complacência e estresse de baixo volume designado como coeficiente $b < 1$.
- (3) **curva P x T com concavidade para cima:** demonstra hiperdistensão alveolar, diminuição da complacência e estresse de alto volume, intitulado como coeficiente $b > 1$.

A competência do coeficiente b para prever se a estratégia ventilatória não é prejudicial variou entre 0,90 e 1,10, demonstrando de forma quantitativa que estes valores diferenciam os pulmões com e sem evidências histológicas e inflamatórias de VILI.

Alguns ventiladores mecânicos já demonstram tal índice em suas variáveis analisadas, com dependência de um *software* previamente instalado, reduzindo o uso do índice. A partir desta barreira foi realizado um estudo com objetivo de estimar se a avaliação do SI através da inspeção visual das formas das ondas na tela do ventilador seria válida. Sun e colaboradores concluíram que se trata de um método válido e confiável para sua inspeção.

Para a análise da curva deve-se excluir esforço espontâneo do paciente e modo controlado na ventilação (VCV – onda quadrada e fluxo constante), obtendo assim o ponto médio da inspiração com um fluxo constante e estável, seguido da identificação do ponto correspondente na curva P x T, utilizando a régua para análise visual. Uma forma linear em conformidade com a régua indica um SI entre 0,9 e 1,1. Se os 2 lados da curva forem desviados para baixo da régua (concavidade) indica um $SI < 0,9$; e se os 2 lados da curva forem desviados para baixo da régua (convexidade) indica $SI > 1,1$ (SUN *et al.*, 2018).

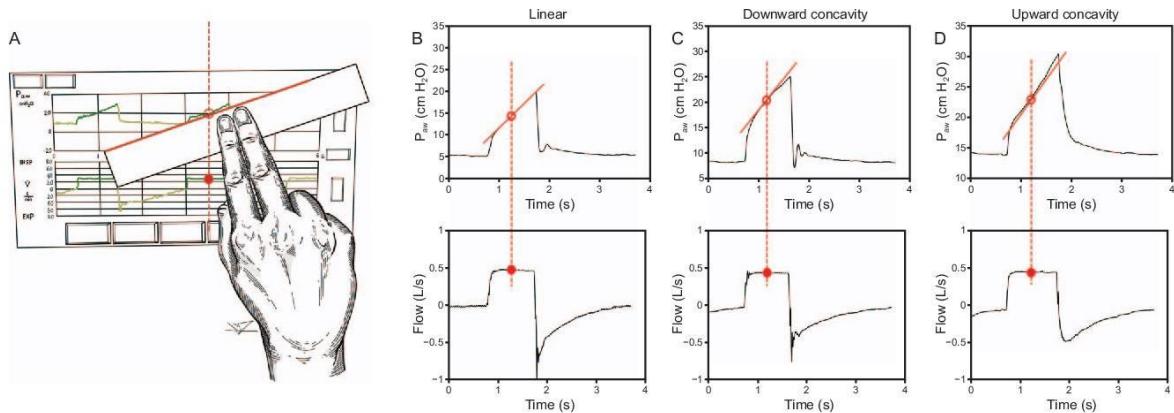


Figura 1: Determinação clínica do índice de stress. *Fonte: Sun, X., Chen, G., Chen, K., Wang, Y., He, X., Huang, H., Luo, X., Wang, C., Shi, Z., Xu, M., Chen, L., Fan, E., & Zhou, J. (2018). Stress Index Can Be Accurately and Reliably Assessed by Visually Inspecting Ventilator Waveforms. Respiratory Care, 63, 1094 - 1101.*

Estudos demonstram que titular a PEEP pelo SI, pode evitar a sobredistensão e a hiperdeformação volumétrica (*strain* pulmonar excessivo) em pulmões sadios e pode recrutar em pulmões de pacientes com SDRA áreas de colapso, evitando inclusive o RC e isto poderia refletir o potencial de recrutamento ou resposta à PEEP utilizando-se este método (HUANG et al., 2013). Diante destes fatos, alguns autores advogam que é possível estimar o potencial de resposta à PEEP e assim sua recrutabilidade em pacientes com SDRA.

1.2.3 Relação ou razão recrutamento-insuflação (RI Ratio)

Em 2020 foi elaborado um índice chamado razão recrutamento-insuflação, com o objetivo de avaliar o potência de recrutabilidade pulmonar através de uma manobra à beira leito. LU CHEN e colaboradores utilizaram o conceito que se baseia na análise do percentual de mudança na complacência do sistema respiratório com o incremento da PEEP, relacionando as eventuais variações da complacência do sistema respiratório com uma PEEP mais alta e posteriormente uma PEEP mais baixa. Para realização da manobra deve-se excluir esforço espontâneo do paciente e mensurar previamente se há presença de pressão de abertura de vias aéreas. Os autores descrevem, como necessária a utilização de modo controlado a volume (VCV ou SIMV-V). Foi estabelecida uma PEEP alta (normalmente de 15 cmH₂O) e uma PEEP baixa

(normalmente de 5 cmH₂O ou pressão de abertura das vias aéreas, em inglês, *airway opening pressure* (AOP)), garantindo uma diferença de 10 cmH₂O. Alguns casos, como mencionado anteriormente, onde há fechamento precoce das pequenas vias aéreas, é necessário regular a PEEP baixa acima do nível da pressão previamente estabelecido, para que o método seja confiável (LU CHEN *et al.*, 2020).

Para uma melhor confiabilidade da medida, havendo uma diferença positiva na pressão de abertura alveolar é necessária a avaliação da AOP. Deve-se adaptar o paciente na modalidade SIMV a volume, ajustar a frequência respiratória (FR) em 5 irpm, o volume corrente em 6 ml/kg do peso predito, fluxo inspiratório em 5 L/min e uma PEEP baixa entre 0 e 5 cmH₂O. Após, a curva do primeiro ciclo deve ser gravada e avaliada para obtenção do ponto de inflexão com o seu respectivo valor de pressão (ponto de abertura alveolar). A PEEP alta da manobra da RI Ratio deve ser pelo menos 5 cmH₂O acima do AOP, desde que a pressão de platô (Pplat) seja menor que 30 cmH₂O. (LU CHEN *et al.*, 2020).

1.2.4 Avaliação da curva ou loop pressão-volume (shape da curva P x V)

A curva ou *loop* pressão x volume (P x V) foi inicialmente avaliada com uma técnica de baixo fluxo (até 10L/min), sendo necessário para avaliar apenas o componente elástico pulmonar. Pacientes com SDRA apresentaram maior potencial de recrutabilidade a avaliação, que consistiu em utilizar dois níveis de PEEP observando a fase inspiratória do gráfico do ventilador mecânico. Uma concavidade voltada para cima (redução contínua da elastância) e aumento da histerese foi identificada nos pacientes com alto potencial de recrutamento, já no pulmão com baixo potencial de recrutamento foi observada uma convexidade voltada para cima (aumento contínuo da elastância) e diminuição da histerese (FIGURA 2).

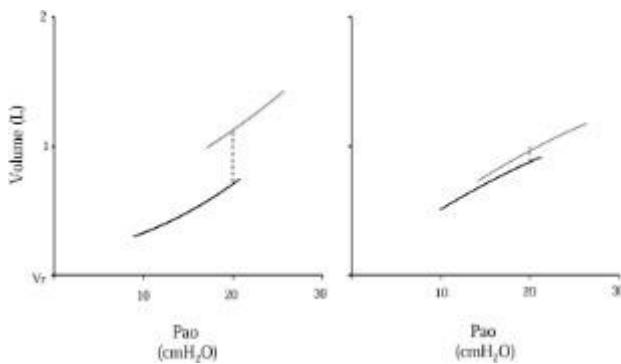


Figura 2: Diferenças do “shape” (forma) da curva PxV, sob fluxo baixo em diferentes níveis de PEEP. Observe que na imagem A curva “A” tem a concavidade voltada para cima e com níveis diferentes de PEEP, observe que ocorre aumento da complacência (verticalização da curva), enquanto que em “B” o paciente apresenta a convexidade voltada para cima e ao variar a PEEP, a complacência piora ou na melhor das hipóteses se mantém, indicando baixa resposta no ganho de área pulmonar (aumento da CRF). (Figura: modificada de GRASSO *et al.*, 2005).

Usando a mesma curva P x V, Demory e colaboradores em 2008 descreveram a possibilidade de avaliar o potencial de recrutabilidade pulmonar em um estudo retrospectivo em 26 pacientes com SDRA, através da histerese da curva pressão-volume. Os autores propõe que a curva P x V seja obtida em pacientes ventilando em modo de controle volumétrico, sob fluxo inspiratório constante e abaixo de 10L/min para avaliar o componente elástico. O paciente estava sedado, sem esforços respiratórios, o volume foi ajustado em 6 ml/Kg do peso predito, PEEP de 5 cmH₂O. A curva P x V foi traçada e, ao final, foi observado a variação de volume durante a inspiração em pressões de 20 cmH₂O na alça inspiratória e depois a variação de volume, sob a mesma pressão na fase expiratória. Caso a subtração desses valores (volume da alça expiratória menos o volume da alça inspiratória) fosse maior que 500 ml, o paciente seria potencialmente recrutável (FIGURA 3). Estes autores concluem e sugerem a hipótese de que quanto maior a histerese (maior a área compreendida entre os ramos inspiratório e expiratório da curva pressão vs volume, maior seria o ganho de volume após a MRA ou incrementos de PEEP).

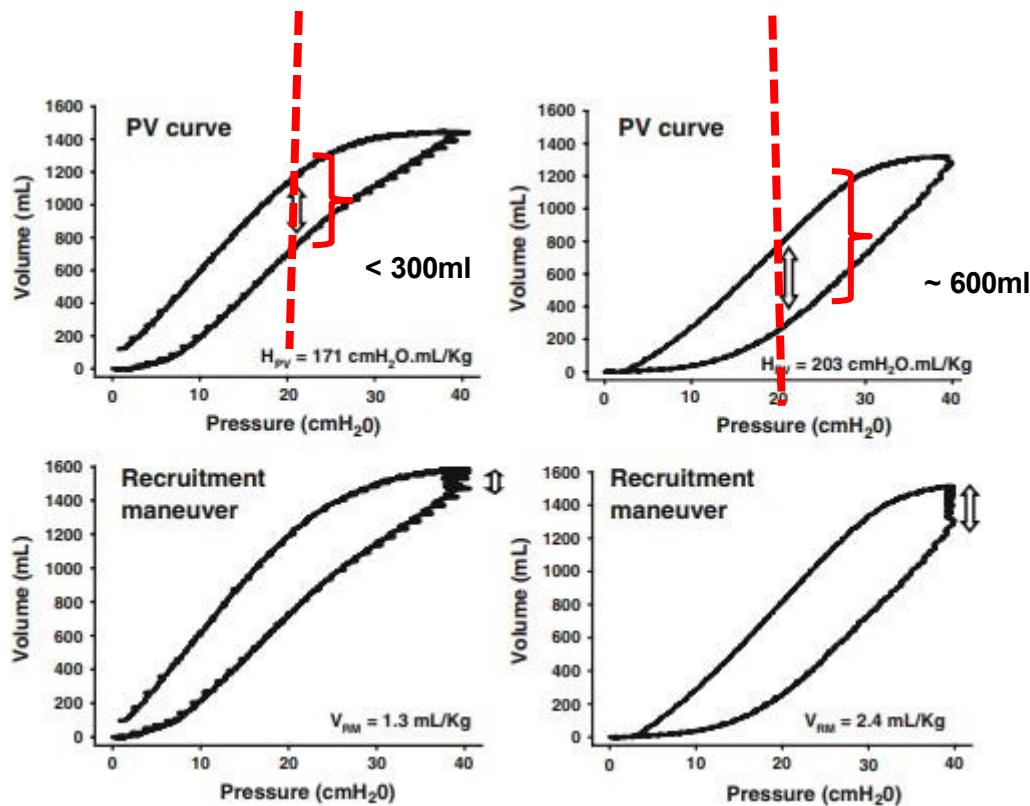


Figura 3: Abordagem da histerese em pacientes com baixa resposta a PEEP (A) e com potencial para recrutamento (B). Observe que em 20 cmH₂O em “A” a variação de volume foi de menos de 300 ml e em “B” aproximadamente 600 ml, o que indicaria bom potencial de resposta a PEEP (Modificado de: DEMORY *et al.*, 2008).

1.3 Justificativas

A busca pela PEEP ideal tem sido um *santo graal* entre os intensivistas ao redor do mundo desde sua primeira descrição nos clássicos estudos de Frumin no fim dos anos 50. Neste contexto, muitos avanços também ocorreram sobre respostas diferentes de pacientes com características pulmonares mecânicas distintas, diante de níveis diferentes de PEEP, o que poderia explicar porque não há até hoje uma única melhor forma de escolher a “PEEP ideal”. As características mecânicas do sistema respiratório, o grau de injúria pulmonar, a heterogeneidade entre as diferentes regiões pulmonares, os diferentes níveis de pressões superimpostas, o tamanho do *baby lung* ou dos pulmões funcionais, o grau de comprometimento pulmonar e a

etologia do dano alveolar difuso parecem interferir nas respostas a PEEP. Assim, identificar os métodos mais acurados de identificação de resposta a PEEP para cada perfil de paciente, poderá no futuro customizar estratégias de titulação de PEEP mais individualizadas, minimizando os eventos adversos destes ajustes e assim prevenindo as lesões pulmonares induzidas pela ventilação mecânica.

1.3.1 Relevância para as ciências da reabilitação

O movimento mais atual de assistência ao paciente criticamente enfermo passa pela individualização e a personalização do suporte respiratório avançado a estes pacientes. Assim, conhecer métodos capazes de identificar potenciais “clusters” de pacientes que apresentassem respostas similares às intervenções minimizam esforços e aumentam a eficácia e a eficiência das estratégias propostas, contribuindo e muito para o aumento da sobrevida nas unidades de terapia intensiva, aumentando a desospitalização e reduzindo os custos do cuidado em saúde, o que conjuntamente representam um grande avanço para área das ciências da reabilitação que hoje tem na assistência aos pacientes críticos um dos maiores campos de atuação.

1.3.2 Relevância para o desenvolvimento sustentável¹

Dentre as metas do 3º Objetivo para o Desenvolvimento Sustentável (ODS3) da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável (<http://www.agenda2030.com.br>), a qual objetiva assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos, em todas as idades, justifica-se a pesquisa destacando as seguintes metas: 3.4 - Até 2030, reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento, e promover a saúde mental e o bem-estar e a meta 3.8 "Atingir a cobertura universal de saúde, incluindo a proteção do risco financeiro, o acesso a serviços de saúde essenciais de qualidade...".

¹ Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas (www.agenda2020.com.br)

1.4 Objetivos

1.4.1 Geral

O objetivo geral deste estudo é avaliar e comparar diferentes formas diferentes de avaliação de resposta a PEEP em indivíduos com SDRA.

1.4.2 Específicos

- Comparar quatro métodos de avaliação de resposta a PEEP entre si: *Stress index*, *shape* da curva PxV, abordagem da histerese e o *recruitment to inflation ratio* (RI Ratio);
- Avaliar sensibilidade, especificidade, e a área sob a curva ROC de cada um dos métodos de avaliação de resposta a PEEP;

1.5 Hipóteses

Hipótese nula (H_0) - Métodos utilizados para avaliação de resposta a PEEP em indivíduos mecanicamente ventilados não preveem a recrutabilidade e não se relacionam quando comparados entre si.

Hipótese alternativa (H_1) - Métodos utilizados para avaliação de resposta a PEEP em indivíduos mecanicamente ventilados preveem a recrutabilidade e se relacionam quando comparados entre si.

Capítulo 2 Participantes e Métodos

2.1 Aspectos éticos

Esse projeto é uma análise secundária de um banco de dados de uma coorte multicêntrica de pacientes com SDRA, que foi submetido e aprovado no Comitê de Ética da UNISUAM, vinculado e credenciado junto ao CONEP sob o número CAAE 53152221.3.0000.5235, em consonância com a resolução 466/2012, e os dados foram coletados após aprovação do mesmo. O parecer consubstanciado do CEP está nos anexos deste estudo.

Como descrito na Plataforma Brasil em domínio Público, o estudo apresenta riscos mínimos, uma vez que os dados foram extraídos de prontuários, sem qualquer intervenção distinta das rotinas do serviço. Ainda assim, como envolve dados pessoais e sensíveis, estes podem representar riscos conforme exposto abaixo.

Riscos e Benefícios: Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, o acesso por terceiros às informações pessoais e consequentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados

foi feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorreu com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores foram diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Somente os pesquisadores possuem acesso às informações obtidas em confiança. Não é permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações foram usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal. Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados podem contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e consequentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade.

2.2 Delineamento do estudo

Trata-se de uma análise secundária de uma coorte multicêntrica de pacientes com SDRA. Nesta subanálise foram utilizados apenas os dados do Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ), Rio de Janeiro, RJ / Brasil, onde os dados analisados fizeram parte da rotina do serviço e constam do banco de dados desta coorte. Assim, este projeto analisou secundariamente, dados obtidos por quatro diferentes formas de mensuração da recrutabilidade pulmonar, antes da execução da manobra de resgate de recrutamento alveolar máxima, no subgrupo de pacientes com SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ de forma sustentada por mais de 2 horas em uso de pressão positiva).

2.3 Local de realização do estudo

Foram utilizados dados dos participantes da coorte, restringindo exclusivamente aos internados no Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ), Rio de Janeiro, RJ / Brasil, entre julho de 2020 e dezembro de 2021.

2.4 Amostra

2.4.1 Local de recrutamento dos participantes

Os dados dos participantes foram extraídos da coorte multicêntrica, utilizando apenas os internados no Hospital Central da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro (HCPM-RJ), Rio de Janeiro, RJ / Brasil, onde os procedimentos de avaliação da recrutabilidade antes da MRA era realizada como rotina em posição prona, embora independente do resultado, todos com critérios para resgate tenham sido recrutados, em virtude da ausência de outras possibilidades de resgate (ex: ECMO). Foram recrutados previamente para análise todos os indivíduos internados no centro de tratamento intensivo, que cursaram com SDRA, necessitando de ventilação mecânica invasiva.

O diagnóstico de SDRA foi realizado de acordo com o Consenso de Berlim (definição de Berlim 2012) e não houve randomização para fins comparativos.

2.4.2 Critérios de inclusão

Após o recrutamento dos participantes, via banco de dados, foram analisados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com SDRA grave, segundo os critérios de Berlim;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$, sustentada por no mínimo 120 min;
- Que estivessem em uso de bloqueio neuromuscular;
- Com início de ventilação mecânica há no máximo < 48h;
- Que estivessem ventilados em posição prona.

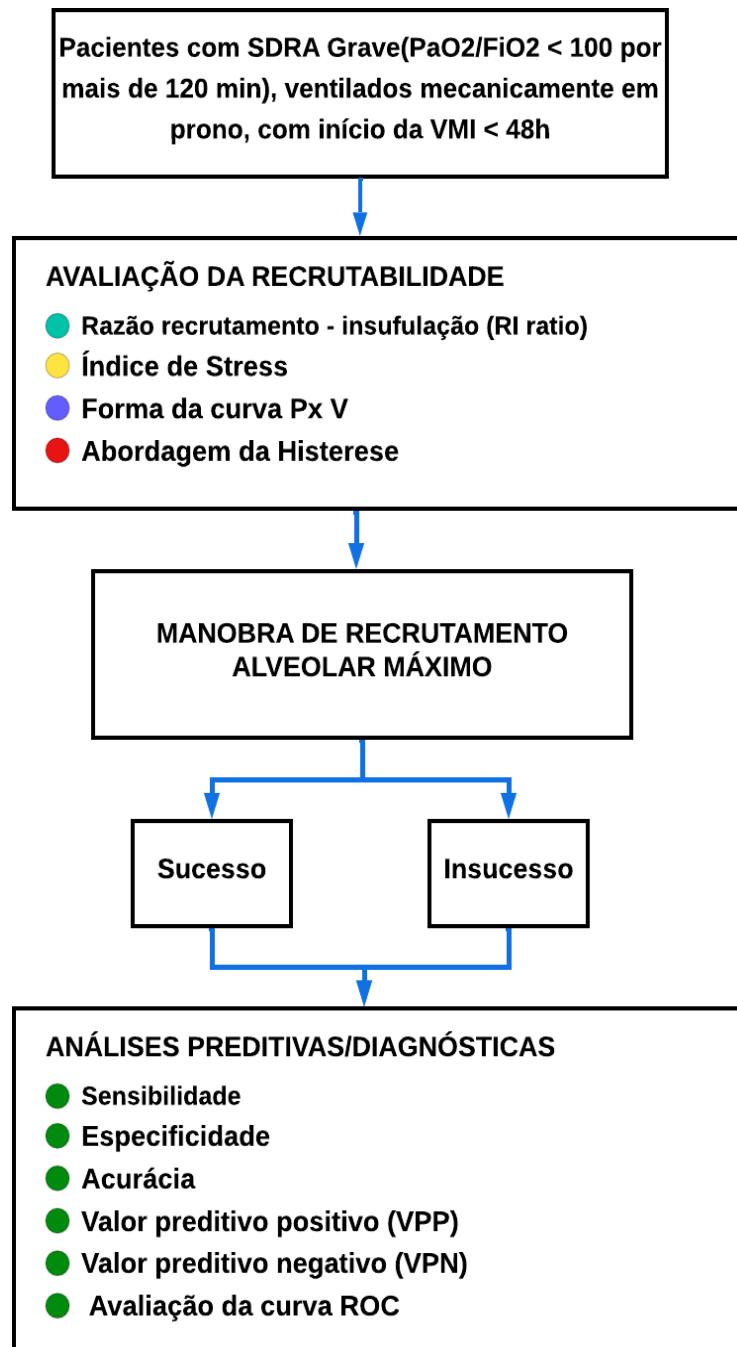
2.4.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com sobreposição de SDRA grave, e sobrecarga de Atrio Esquerdo (AE).
- Que estivessem apresentando sinais de sedoanalgesia inadequada e bloqueio neuromuscular parcial (RASS < 5).
- Participantes que tenham sido avaliados previamente em ventilação mecânica em posição prona e supinados por piora clínica;
- Participantes que não realizaram as 4 avaliações.
- Participantes com dados incompletos no prontuário.

2.5 Procedimentos

2.5.1 Fluxograma dos procedimentos

Os procedimentos realizados estão listados no fluxograma abaixo e a seguir serão descritos em detalhes. Todos os procedimentos foram realizados como rotina do serviço por profissionais especializados, não havendo teste de confiabilidade entre os avaliadores e ausência de randomização sequencial da avaliação dos índices preditivos. Após cada avaliação os parâmetros ventilatórios eram modificados para o basal individualizado para cada paciente. Ao finalizar a avaliação do índices os pacientes foram submetidos a MRA e logo após titulação decrescente de PEEP.



Fluxograma 1: Sequência dos procedimentos utilizados no estudo

2.5.2 Razão recrutamento – insuflação (*Recruitment to inflation ratio - RI Ratio*)

A razão recrutamento - insuflação foi conduzida seguindo o protocolo proposto por LU CHEN e colaboradores em 2020 (LU CHEN *et al.*, 2020).

1º Passo – Avaliação da presença de pressão de abertura de vias aéreas.

Para avaliação da presença de pressão de abertura de vias aéreas o paciente será ventilado em modo de controle volumétrico, passivo, sob fluxo constante e baixo (5 L/min), PEEP ajustada em 5 cmH₂O e a FR ajustada em 5, com VC ajustado em 6 ml/Kg de peso predito. A partir do ajuste sob fluxo baixo, analisamos a curva de pressão conforme demonstrado nos exemplos A (com pressão de abertura) e B (sem pressão de abertura). Esta análise precede o cálculo do *RI Ratio*, pois a PEEP baixa durante o *RI Ratio* deve ser maior ou no mínimo igual à pressão de abertura de vias aéreas.

Figura 5A: Paciente com presença de pressão de abertura (imagem extraída como exemplo do grupo que descreveu o RI Ratio: <https://crec.coemv.ca/>)

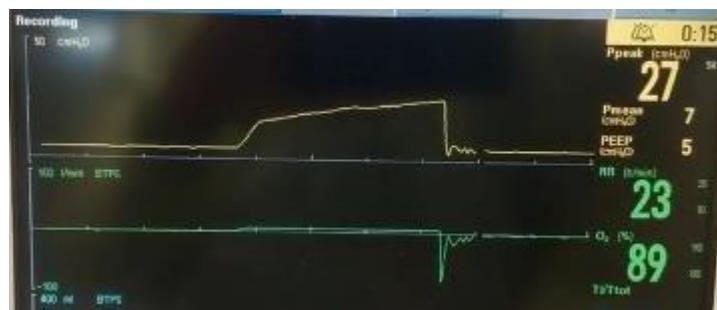


Figura 5B: Paciente sem presença de pressão de abertura (imagem extraída como exemplo do grupo que descreveu o RI Ratio: <https://crec.coemv.ca/>)



2º Passo – Avaliação da razão recrutamento - insuflação

Após a realização do cálculo será utilizada uma fórmula (FIGURA 2) onde:
 $V_{CeH} \rightarrow L$ indica o volume exalado durante a redução da PEEP alta para PEEP baixa;
 V_{CeH} é o volume exalado durante o uso da PEEP alta; V_{Ci} é o volume corrente inspirado predefinido; P_{platL} é a pressão de platô obtida com PEEP baixa; $PEEP_H$ e $PEEP_L$ correspondem à PEEP alta e baixa, respectivamente.

$$R/I\ ratio = \frac{V_{TeH \rightarrow L} - V_{TeH}}{V_{Ti}} \times \frac{P_{platL} - P_{PEEP_L}}{P_{PEEP_H} - P_{PEEP_L}} - 1$$

Figura 6: Representação matemática do cálculo para obtenção da razão recrutamento insuflação.

Segundo Lu Chen e colaboradores a realização da manobra deve seguir os seguintes passos:

- (1) Ajustar frequência respiratória = 8 irpm (evitar auto-PEEP)
- (2) Ajustar PEEP alta (normalmente 15 cmH₂O)
- (3) Anotar o volume exalado e a pressão de platô com PEEP alta
- (4) Diminuir a PEEP de 15 para 5 cmH₂O (diferença de 10 cmH₂O)
- (5) Anotar o volume exalado durante essa manobra e a pressão de platô com a PEEP baixa.
- (6) Realizar o cálculo matemático
- (7) Resultados maiores que 0,5 indicam que os pulmões são potencialmente recrutáveis.

2.5.3 Avaliação do Índice de Estresse (Stress Index - SI)

A análise da curva pressão-tempo ($P \times T$) foi realizada em modo de controle volumétrico, em pacientes passivos, conforme descrito por Grasso e colaboradores em 2004.

Para a análise da curva deve-se excluir esforço espontâneo do paciente e adaptar em modo controlado na ventilação (VCV), obtendo assim o ponto médio da inspiração com um fluxo constante e estável, seguido da identificação do ponto correspondente na curva $P \times T$, utilizando uma régua para análise visual. Uma forma linear em conformidade com a régua indica um SI entre 0,9 e 1,1. Se os 2 lados da curva forem desviados para baixo da régua (concavidade) indica um $SI < 0,9$; e se os 2 lados da curva forem desviados para baixo da régua (convexidade) indica $SI > 1,1$ (SUN et al., 2018). (Figura 1)

- (a) **curva $P \times T$ reta:** demonstra o padrão de normalidade, onde há uma complacência constante e estresse mínimo, também descrita como coeficiente $b = 1$.
- (b) **curva $P \times T$ com concavidade para baixo:** demonstra a presença de alvéolos potencialmente recrutáveis, sugerindo ocorrência de recrutamento ciclico alveolar (RC), apontando um aumento da complacência e estresse de baixo volume designado como coeficiente $b < 1$.
- (c) **curva $P \times T$ com concavidade para cima:** demonstra hiperdistensão alveolar, diminuição da complacência e estresse de alto volume, intitulado como coeficiente $b > 1$.

2.5.4 Avaliação do loop pressão-volume (shape da curva $P \times V$ e histerese)

A curva *loop P x V* será avaliada e conduzida com paciente ventilando em modo volumétrico, sob fluxo constante e baixo (até 10L/min), sendo necessário para avaliar apenas o componente elástico pulmonar. A presença de concavidade do ramo inspiratório do *loop P x V*, voltada para cima (redução contínua da elastância) e aumento da histerese indicaria pacientes com maior potencial de recrutamento, enquanto que em pulmões com menor potencial de recrutamento, o ramo inspiratório do *loop P x V* apresenta um comportamento linear ou com a convexidade voltada para cima (aumento contínuo da elastância) e diminuição da histerese (vide FIGURA 2).

Usando a mesma curva $P \times V$, será analisada a histerese como forma de prever

o potencial de recrutabilidade, conforme descrito por Demory e colaboradores em 2008. Os pacientes serão ventilados em modo de controle volumétrico, sob fluxo inspiratório constante e abaixo de 10 L/min para avaliar o componente elástico. O paciente deve estar sedado, sem esforços respiratórios espontâneos no momento da análise, o volume será ajustado em 6 ml/Kg do peso predito, PEEP de 5 cmH₂O. A curva P x V será traçada e, ao final, será observada a variação de volume durante a inspiração em condições isobáricas (ex: pressões de 20 cmH₂O) na alça inspiratória e depois a variação de volume, na fase expiratória. Caso a subtração desses valores (volume da alça expiratória menos o volume da alça inspiratória) seja maior ou igual a 500 ml, o paciente será classificado como com maior potencial de recrutabilidade (FIGURA 3), se a diferença for menor que 500 o paciente será classificado como com baixo potencial de recrutabilidade.

2.5.5 Manobra de Recrutamento Alveolar Máximo

A MRA foi adaptada do protocolo do ART TRIAL (2017), e será composta das seguintes etapas:

1. Modo Ventilatório PCV
2. Pressão acima da PEEP = 15 cmH₂O
3. FR: 15 irpm
4. Tempo Inspiratório de 2" (RI:E 1:1)
5. Steps de PEEP

25 cmH₂O – 1min
30 cmH₂O – 1min
35 cmH₂O – 1min

6. FiO₂ 100%

A MRA será interrompida, se:

- a) Frequência cardíaca > 150 bpm ou < 60 bpm
- b) Redução da Pressão Arterial Média para < 65mmHg ou Pressão Arterial Sistólica para < 90mmHg
- c) Redução de SpO₂ < 88% por > 30 segundos
- d) Arritmias cardíacas graves:
 - Fibrilação ou flutter atrial agudo
 - Taquicardia ventricular sustentada ou não sustentada

Após a manobra de recrutamento alveolar máximo, a PEEP será titulada de forma decremental, em modo de controle volumétrico conforme abaixo:

1. Modo Ventilatório VCV
2. FR: 20 irpm
3. Fluxo constante e ajustado em 30 L/min
4. VC: 5 ml/Kg
5. *Steps* de PEEP
 - 22 cmH₂O – 1min
 - 20 cmH₂O – 1min
 - 18 cmH₂O – 1min
 - 16 cmH₂O – 1min
 - 14 cmH₂O – 1min
 - 12 cmH₂O – 1min
 - 10 cmH₂O – 1min
 - 08 cmH₂O – 1min
 - 06 cmH₂O – 1min
6. FiO₂ 100%

O *step* de PEEP capaz de garantir uma menor *driving pressure* (com aumento de pelo menos 2ml/cmH₂O na Csr), com menor efeito hemodinâmico e maior SpO₂ será assumido como a PEEP Titulada.

Posteriormente, o paciente será novamente recrutado, somente no último step, conforme abaixo:

1. Modo Ventilatório PCV
2. FR: 15 irpm
3. Tempo Inspiratório de 2" (RI:E 1:1)
4. PEEP: 35 cmH₂O – 1min

5. FiO₂ 100%

Após esta última etapa, o participante será mantido em modo controlado a volume (permanecendo enquanto estiver sob uso de BNM), com VC ajustado para manter a DP ≤ 14 cmH₂O, com a PEEP titulada, por pelo menos 24 horas.

O critério para considerarmos que o paciente respondeu à MRA será:

Definição de sucesso da manobra (ART Trial, 2017)

Aumento da PaO₂/FiO₂ > 50 após o recrutamento alveolar máximo

2.6 Variáveis de desfecho primário

A variável de desfecho primário foi o potencial de recrutabilidade pulmonar com os diferentes métodos para este fim e a resposta de cada indivíduo à manobra de recrutamento alveolar máximo. Estas variáveis serão dicotômicas (recrutável ou não).

2.7 Variáveis de desfecho secundário

As variáveis de desfecho secundário foram as características de mecânica ventilatória dos pacientes e dados evolutivos dos pacientes ao longo da internação.

2.8 Análise dos dados

Os dados serão organizados em banco de dados codificado e analisado por estatístico independente.

2.8.1 Plano de análise estatística

Todas as variáveis foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartilares, dependendo da distribuição das mesmas (se houver distribuição normal [teste de Spearman com $p > 0.05$] foram utilizadas médias, caso contrário, as medianas). Para análises comparativas foram utilizados para comparação das médias das variáveis de desfecho dicotômico (recrutável e não recrutável, por exemplo), o teste t de Student para amostras independentes, ou em caso de comparação das medianas pelo teste de Mann-Whitney (teste não paramétrico). Estes mesmos testes serão utilizados para as comparações entre os resultados de cada um dos métodos que avaliam a recrutabilidade. Para comparar as diferentes características mecânicas entre os pacientes com diferentes fenótipos de Csr, foi utilizado o Teste de ANOVA com pós teste de Turkey. O resultado verdadeiro positivo (VP) foi definido quando o teste que avalia a recrutabilidade classificasse o participante como recrutável e após a manobra de recrutamento alveolar, isso de fato tiver ocorrido. O resultado falso positivo (FP) foi definido quando o teste indicasse que o paciente seria recrutável, mas durante a MRA, o paciente falhou. O resultado falso negativo (FN) foi definido quando o teste de recrutabilidade previa o paciente como não recrutável, mas o paciente respondeu a MRM. Já o resultado verdadeiro negativo (VN) foi definido quando o teste de recrutabilidade indicasse baixo potencial de recrutabilidade e este realmente não obteve êxito na MRM.

Foram utilizadas as seguintes fórmulas para avaliação dos índices:

. Sensibilidade:

$$\text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

. Especificidade:

$$\text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

. Valor preditivo positivo (VPP):

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

. Valor preditivo negativo (VPN):

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

. Diagnóstico de acurácia (DA):

$$\text{DA} = \text{VP} + \text{VN} / (\text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN})$$

A acurácia de cada índice foi avaliada pela curva ROC (*"Receiver Operating Characteristic"*), (receptor de características operacionais), ou curva ROC. O termo *"receiver operating characteristic"* advém da ideia que, dado uma curva, nós, os receptores de informações, podemos usar qualquer ponto da curva através do ponto de corte apropriado.

A área abaixo da curva ROC proporciona o melhor critério para detectar ou discriminar entre dois grupos de pacientes, independente do valor de corte utilizado ou da prevalência de doenças. A área abaixo da curva ROC foi calculada através do método não paramétrico de Hanley e McNeil.

Os resultados das variáveis ordinárias dos métodos de avaliação da recrutabilidade foram utilizados para selecionar o ponto de corte dos respectivos métodos em nossa população. Os valores selecionados como pontos de cortes foram resultados dos menores números de “falsas classificações” em relação ao resultado da manobra de recrutamento alveolar. Os pontos de cortes que foram utilizados para discriminar entre o prognóstico de sucesso e insucesso na manobra de recrutamento serão àqueles descritos originalmente na literatura e posteriormente avaliados através do resultado da área abaixo da curva ROC.

Testes de menor poder discriminatório têm curvas abaixo ou próximas à diagonal, que vai da esquerda inferior à direita superior. Este limite da área de 0,5(50% = ao acaso) é chamado de “chance diagonal” e não nos fornece informações discriminatórias em relação ao resultado encontrado.

Áreas abaixo da curva ROC com valores acima de 0,5 têm ao menos alguma habilidade de discriminar sucesso ou insucesso na manobra de recrutamento alveolar, quando esta é necessária, muito embora áreas até 0,70 sejam consideradas pouco acuradas.

As áreas abaixo das curvas ROC serão classificadas de acordo com seus resultados:

- . Área abaixo da curva ROC < 0,5 ⇒ não informativa
- . Área abaixo da curva ROC > 0,50 a 0,70 ⇒ método pouco acurado
- . Área abaixo da curva ROC > 0,70 a 0,90 ⇒ método moderadamente acurado

- . Área abaixo da curva ROC > 0,90 a 0,99 ⇒ método com alta acurácia
- . Área abaixo da curva ROC = 1 ⇒ Índice perfeito

Para as comparações das áreas abaixo das curvas ROC, foi utilizado o método de estatística Z, descrito por Hanley e McNeil. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5% ($p<0,05$) e com a diferença entre as médias ou medianas estiver contida dentro do IC 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o SPSS versão 29.

3.0 Resultados

Foram analisados 86 indivíduos, sendo 61,6% (n=53) do gênero masculino e 38,4% (n=33) do feminino com média de idade de $60,92 \text{ anos} \pm 12,18$. O tempo médio de internação hospitalar foi de $17,43 \pm 12,07$ dias, e o tempo médio de ventilação mecânica de $13,48 \pm 7,8$, tendo realizado em sua totalidade a MRA. Entre os 86 participantes, a taxa de mortalidade foi de 44,2% (n=38). As principais causas de mortalidade relatadas foram síndrome de disfunção multiorgânica (SDMO) [55,26 % (n=21)], Choque Séptico [28,9% (n=11)], parada cardiorrespiratória [10,5% (n=4)], outras causas [5,26% (n=2)].

Foi realizada a avaliação de variáveis clínicas com suas respectivas médias e desvio padrão, tais como: índice de massa corporal (IMC), volume corrente por quilograma (VC ml/kg), PEEP titulada, pressão de platô, DP, FiO₂, razão PaO₂/FiO₂, pH, PaCO₂, lactato, pressão arterial média (PAM) e complacência quase estática do sistema respiratório (Csr). A tabela 1, representa as características clínicas, ventilatórias, mecânicas e hemodinâmicas dos participantes.

Tabela 1. Principais características clínicas da amostra

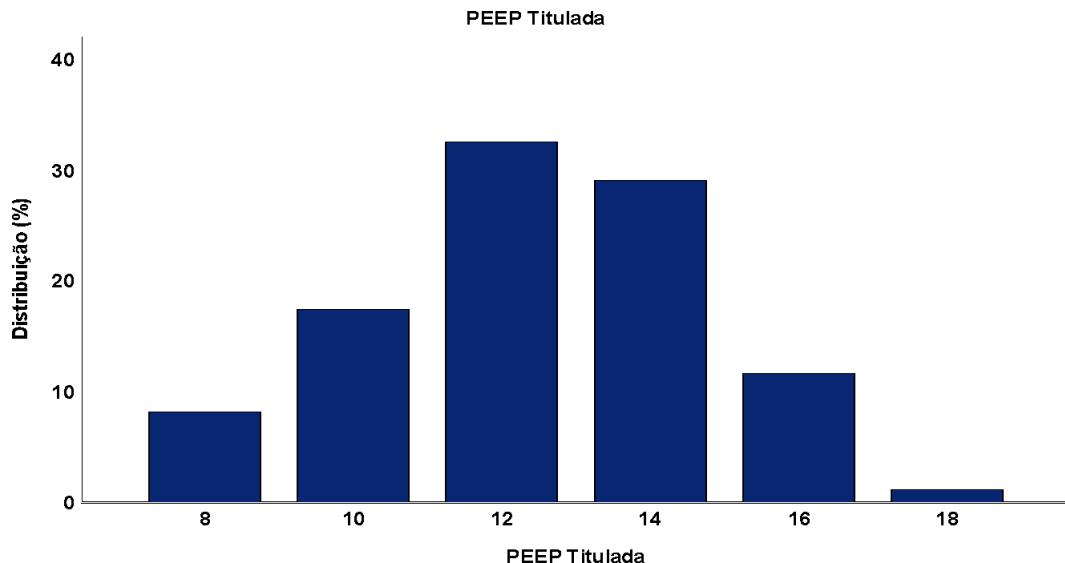
	N	Média	Desvio padrão	p-valor
Idade (anos)	86	60,92	12,18	0,24
IMC (kg/m ²)	86	29,87	4,20	0,09
VC (ml/Kg)	86	6,58	1,27	0,78
PEEP Titulada (cmH ₂ O)	86	12,44	2,30	0,08
Platô (cmH ₂ O)	86	26,51	2,29	0,07
DP (cmH ₂ O)	86	13,41	1,01	0,08
Csr (ml/cmH ₂ O)	86	34,05	7,64	0,07

FiO ₂ (%)	86	93,55	8,22	0,06
PaO ₂ /FiO ₂	86	77,58	9,35	0,08
pH	86	7,33	,12	0,12
PaCO ₂ (mmHg)	86	49,78	12,80	0,09
Lactato (mmol/L)	86	2,35	1,38	0,11
PAM (mmHg)	86	75,52	8,04	0,23
Tempo de internação (dias)	86	17,43	12,07	0,08
Tempo de ventilação (dias)	86	13,48	7,80	0,07
SI	86	1,04	0,18	0,13
RI Ratio	86	0,42	0,37	0,09

kg/m²: Quilograma por metro quadrado; ml/Kg: Mililitro por quilograma; cmH₂O: Centímetro de água; ml/cmH₂O: Mililitro por centímetro de água; %: porcento; mmHg: Milímetros de mercúrio; mmol/L: Milimoles por litro; IMC: Índice de massa corporal; VC: Volume Corrente; PEEP: Pressão positiva expiratória final; DP: *driving pressure*; Csr: Complacência do sistema respiratório; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PaO₂/FiO₂: Relação pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; pH: potencial Hidrogeniônico; PacO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono; PAM: Pressão arterial média; SI: *Stress Index*; RI Ratio: Razão recrutamento-insuflação.

Os indivíduos analisados foram divididos em três fenótipos de acordo com características mecânicas do sistema respiratório, obtida através do cálculo da Csr imediatamente antes da manobra de recrutamento alveolar. O fenótipo “H” caracteriza-se por alta elastância (1/Csr) e assim baixa complacência (Csr < 30 ml/cmH₂O) sendo listado em 37,2% (n=32) dos participantes, o fenótipo “I” demonstra níveis intermediários de elastância e complacência (Csr 30 ml/cmH₂O a 40ml/cmH₂O) sendo listado 29,1% (n=25), e o fenótipo “L” caracterizado por baixa elastância e alta complacência (para gravidade de doença) (Csr > 40 ml/cmH₂O) sendo listado em 33,7% (n=29). A análise demonstrou que a média da Crs foi de 34,05 ± 7,64. Após a MRA realização da titulação de PEEP pelo método decremental, escolhendo como melhor PEEP, o menor valor capaz de produzir menor DP, melhor oxigenação e menor repercussão hemodinâmica. Entre os 86 participantes estudados, a PEEP titulada variou de 8 a 18 cmH₂O, sendo a PEEP de 12 a mais prevalente na amostra (32,6%) (Figura 2).

Figura 7: Distribuição percentual da PEEP titulada após a MRA



Agrupando os pacientes por fenótipos de Csr e analisando pelo Teste de ANOVA com pós Teste de Turkey, observamos que os grupos apresentaram VC (ml/kg) ($p < 0,001$), pressão de platô ($p < 0,001$) e PEEP titulada($p < 0,001$), estatisticamente diferentes. As demais variáveis não diferiram entre os diferentes fenótipos de complacência (Tabela 2).

Tabela 2. Análise comparativa das variáveis ventilatórias com os diferentes fenótipos mecânicos do sistema respiratório

		Soma dos Quadrados	df	Quadra do Médio	Z	p- valor
IMC (kg/m^2)	Entre Grupos	35,97	2	17,98	1,02	,366
	Nos grupos	1466,60	83	17,67		
	Total	1502,58	85			
VC (ml/Kg)	Entre Grupos	64,17	2	32,08	67,14	<,001
	Nos grupos	39,67	83	,47		
	Total	103,842	85			
FiO ₂ (%)	Entre Grupos	99,289	2	49,64	,73	,485
	Nos grupos	5644,025	83	68,00		
	Total	5743,314	85			
PaO ₂ /FiO ₂	Entre Grupos	146,294	2	73,14	,83	,438
	Nos grupos	7286,636	83	87,79		
	Total	7432,930	85			
PEEP Titulada (cmH ₂ O)	Entre Grupos	282,084	2	141,04	51,29	<,001
	Nos grupos	228,242	83	2,75		
	Total	510,326	85			
Platô (cmH ₂ O)	Entre Grupos	458,87	2	229,43	59,07	<,001
	Nos grupos	322,34	83	3,88		
	Total	781,22	85			
PaCO ₂ (mmHg)	Entre Grupos	21,68	2	10,84	,06	,937
	Nos grupos	13901,12	83	167,48		
	Total	13922,80	85			
Lactato (mmol/L)	Entre Grupos	2,548	2	1,27	,66	,520
	Nos grupos	160,48	83	1,93		

	Total	163,03	85				
PAM (mmHg) (pressão arterial média)	Entre Grupos	13,26	2	6,63	,10	,905	
	Nos grupos	5478,19	83	66,00			
	Total	5491,45	85				
Tempo de ventilação (dias)	Entre Grupos	211,07	2	105,53	1,76	,178	
	Nos grupos	4964,37	83	59,81			
	Total	5175,45	85				
Tempo de internação (dias)	Entre Grupos	193,49	2	96,74	,66	,520	
	Nos grupos	12193,58	83	146,91			
	Total	12387,08	85				

kg/m²: Quilograma por metro quadrado; ml/Kg: Mililitro por quilograma; %: porcento; cmH₂O: Centímetro de água; mmHg: Milímetros de mercúrio; mmol/L: Milimoles por litro; IMC: Índice de massa corporal; VC: Volume corrente; FiO₂: Relação pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PaO₂/FiO₂: Relação ventilação-perfusão; PEEP: Pressão positiva expiratória final; PacO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono; PAM: Pressão arterial média.

Comparando cada um dos fenótipos entre si em relação as variáveis ventilatórias, ficou demonstrado que os participantes que apresentaram o fenótipo 3 (Csr > 45 ml/cmH₂O) obtiveram médias superiores de VC (ml/Kg), com valores reduzidos de PEEP pós MRA e titulação de PEEP. Por sua vez, o fenótipo 2 não apresentou um padrão definido em comparação aos fenótipos 1 e 3. Quando comparado aos indivíduos com fenótipo 3, o fenótipo 1 (Csr < 30 ml/cmH₂O) apresentou médias inferiores de VC (ml/Kg), com a necessidade de valores mais elevados de PEEP pós MRA e titulação de PEEP.

Tabela 3. Análise de comparações múltiplas das variáveis ventilatórias entre os diferentes fenótipos mecânicos do sistema respiratório

Variável dependente	(I) Variação da Csr	(J) Variação da Csr	Diferença média	Erro Padrão	Sig.	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite inferior	Limite superior
IMC	1	2	-,84	1,11	,729	-3,49	1,81
		3	-1,55	1,08	,335	-4,14	1,05
	2	1	,84	1,11	,729	-1,80	3,49
		3	-,70	1,15	,812	-3,44	2,03
	3	1	1,55	1,09	,335	-1,05	4,14
		2	,70	1,15	,812	-2,03	3,44
	VC (ml/Kg)	2	-,98*	,18	<,001	-1,41	-,54
		3	-2,07*	,17	<,001	-2,50	-1,65
		1	,99*	,18	<,001	,54	1,41
		3	-1,09*	,19	<,001	-1,54	-,64
		1	2,07*	,18	<,001	1,64	2,50
		2	1,09*	,19	<,001	,64	1,54
FiO ₂ (%)	1	2	2,45	2,18	,501	-2,74	7,65
		3	,27	2,13	,991	-4,82	5,36
	2	1	-2,45	2,18	,501	-7,65	2,74
		3	-2,18	2,25	,596	-7,54	3,18
	3	1	-,27	2,13	,991	-5,36	4,82
		2	2,18	2,25	,596	-3,18	7,54
	PaO ₂ /FiO ₂	2	1,678	2,47	,777	-4,23	7,58
		3	-1,62	2,42	,784	-7,40	4,17
		1	-1,678	2,47	,777	-7,58	4,23
		3	-3,29	2,55	,404	-9,38	2,80
		1	1,62	2,42	,784	-4,17	7,40
PEEP Titulada	1	2	3,29	2,55	,404	-2,80	9,38
		3	,29	2,55	,404	-2,80	9,38
	2	1	1,59*	,44	,001	,55	2,64
		3	4,32*	,42	<,001	3,30	5,35
	3	1	-1,59*	,44	,001	-2,64	-,55
		3	2,73*	,45	<,001	1,65	3,80
	3	1	-4,32*	,43	<,001	-5,35	-3,30
		2	-2,72*	,45	<,001	-3,80	-1,65
Platô	1	2	2,85*	,52	<,001	1,60	4,09
		3	5,54*	,51	<,001	4,32	6,75
	2	1	-2,85*	,52	<,001	-4,09	-1,60
		3	2,690*	,54	<,001	1,41	3,97
	3	1	-5,57*	,51	<,001	-6,75	-4,32
		2	-2,69*	,54	<,001	-3,97	-1,41
	PaCO ₂	2	,084	3,42	1,000	-8,07	8,24
		3	-1,03	3,34	,949	-9,02	6,96
		1	-,084	3,42	1,000	-8,24	8,07
		3	-1,115	3,52	,946	-9,53	7,30
		1	1,031	3,35	,949	-6,96	9,02
		2	1,115	3,52	,946	-7,30	9,53

Lactato	1	2	-,0591	,3671	,986	-,93	,82
		3	-,3902	,36	,526	-1,25	,47
	2	1	,059	,36	,99	-,817	,93
		3	-,33	,38	,66	-1,23	,57
	3	1	,39	,36	,53	-,47	1,24
		2	,33	,38	,66	-,57	1,23
PAM (mmHg) (pressão arterial média)	1	2	,76	2,14	,93	-4,36	5,88
		3	,85	2,10	,91	-4,16	5,87
	2	1	-,76	2,14	,93	-5,88	4,36
		3	,091	2,21	,99	-5,19	5,37
	3	1	-,85	2,10	,91	-5,87	4,16
		2	-,091	2,21	,99	-5,37	5,19
Tempo de ventilação (dias)	1	2	-3,74	2,04	,16	-8,62	1,13
		3	-2,40	2,00	,46	-7,18	2,37
	2	1	3,74	2,04	,16	-1,13	8,62
		3	1,34	2,11	,80	-3,68	6,37
	3	1	2,40	2,00	,46	-2,37	7,18
		2	-1,34	2,11	,800	-6,37	3,68
Dias Internados	1	2	-2,58	3,20	,70	-10,22	5,05
		3	-3,43	3,14	,52	-10,92	4,05
	2	1	2,58	3,20	,71	-5,05	10,22
		3	-,849	3,30	,96	-8,73	7,03
	3	1	3,43	3,14	,52	-4,05	10,92
		2	,85	3,30	,96	-7,03	8,73

kg/m²: Quilograma por metro quadrado; ml/Kg: Mililitro por quilograma; %: porcento; cmH₂O: Centímetro de água; mmHg: Milímetros de mercúrio; mmol/L: Milimoles por litro; Csr: Complacência quase estática do sistema respiratório; IMC: Índice de massa corporal; VC: Volume corrente; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; PaO₂/FiO₂: Relação pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio; PEEP: Pressão positiva expiratória final; PacO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono; PAM: Pressão arterial média.

3.1 Comparação dos métodos avaliativos de resposta à PEEP

Foram analisados quatro métodos utilizados clinicamente de rotina para avaliação de predição de resposta à PEEP: análise morfológica da curva PxV ("shape" da curva PxV), abordagem da histerese, *Stress Index* e o *RI Ratio*. Existem diversas formas para comparar estimadores estatísticos que são empregados em análises de desempenho de modelos classificatórios, e um dos mais utilizados é a curva ROC (*receiver operating characteristic*), que consiste em uma representação gráfica da performance de um modelo de dados quantitativos segundo sua taxa de sensibilidade

(fração dos verdadeiros positivos) e a fração dos falsos positivos (1-especificidade), segundo diferentes valores do teste; Nesta análise realizada pela curva ROC, foram obtidos os dados de sensibilidade (% de VPP), especificidade (1-sensibilidade) e assim a acurácia dos índices preditores de resposta à PEEP que é comumente representado pela área sob a curva ROC. Após a avaliação dos quatro métodos de avaliação de resposta a PEEP analisados, constatou-se que o *Shape* da curva PxV (AUC = 0,827 [IC95% 0,73 – 0,92]; p= 0,047); Histerese (AUC = 0,896 [IC95% 0,83 – 0,96; p = 0,035 e *RI Ratio* (AUC 0,878 [IC95% 0,80 – 0,95]; p=0,037) são acurados para avaliação de resposta à PEEP. Entretanto, o *Stress Index* apresentou uma AUC 0,64 com um p = 0,061 e assim não parece ser acurado para predizer resposta à PEEP (Tabela 4 e gráfico 1).

Tabela 4. Análise de acurácia dos métodos de resposta à PEEP

Área sob a curva ROC

Variável(eis) de resultado de teste	Área	Estatística do teste Padrão ^a	Sig. assintótico ^b	Intervalo de Confiança 95% Assintótico	
				Limite inferior	Limite superior
<i>Shape P x V</i>	,827	,047*	,000	,734	,920
Histerese da curva P x V	,896	,035*	,000	,826	,965
<i>Stress Index</i>	,647	,061	,016	,527	,766
<i>RI Ratio</i>	,878	,037*	,000	,805	,951

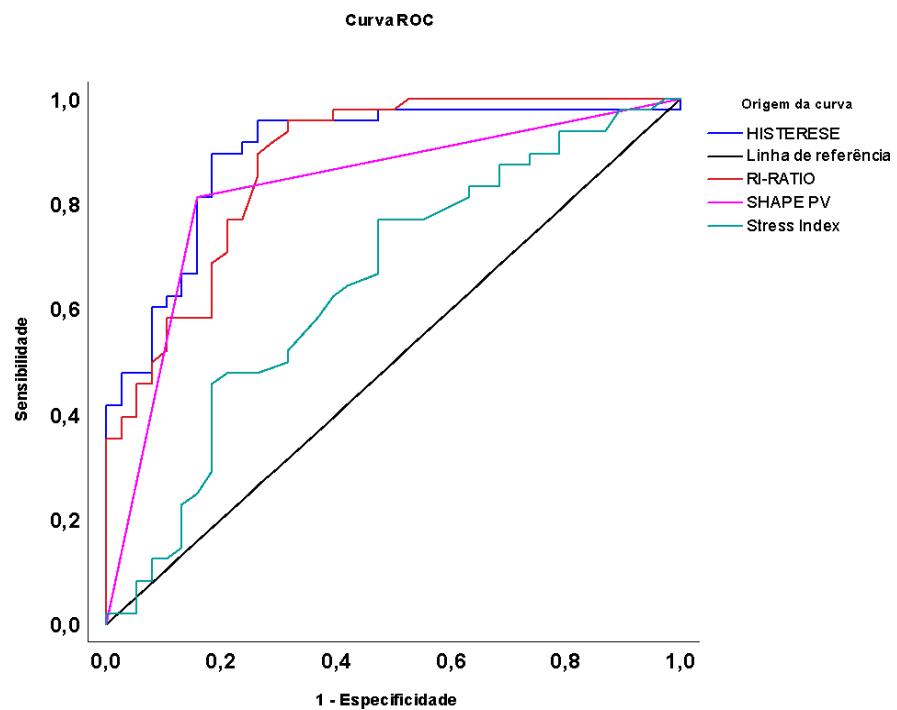


Gráfico 1: Área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*)

O modelo preditivo do estudo é um bom modelo, uma vez que valores maiores que 0,5 reforçam que o modelo de predição para resposta à PEEP é superior a eventuais modelos de decisão baseados em outros critérios não preditivos (Gráfico 1 e 2).

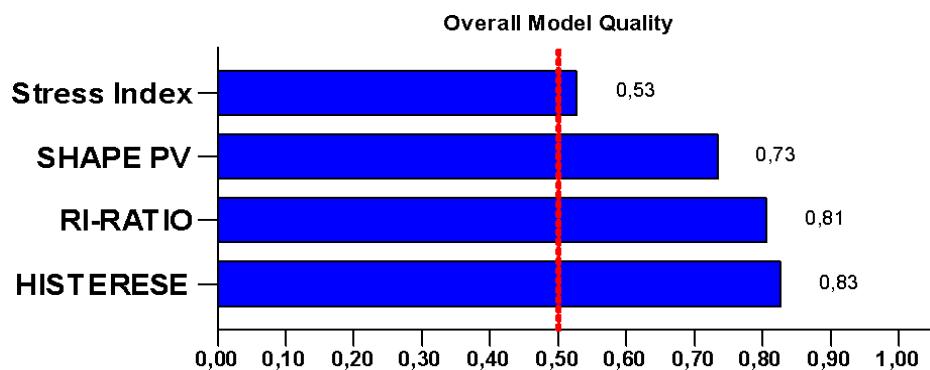


Gráfico 2: Qualidade do modelo amostral

Quando se tem uma variável contínua, resultado da aplicação de um teste diagnóstico quantitativo, e se há intenção de transformação em uma variável dicotómica, do tipo não respondedor a PEEP / respondedor à PEEP, temos que utilizar um determinado valor na escala contínua que discrimine entre essas duas classes. A esse valor dá-se o nome de ponto de corte ou "*cutoff point*". O valor escolhido como "*cutoff point*" vai influenciar as características do método de predição de resposta à PEEP. As curvas ROC descrevem a capacidade discriminativa de um teste diagnóstico para um determinado número de valores "*cutoff point*". Isto permite pôr em evidência os valores para os quais existe maior otimização da sensibilidade em função da especificidade. O ponto, numa curva ROC, onde isto acontece é aquele que se encontra mais próximo do canto superior esquerdo do diagrama. Assim nossos resultados demonstram que o "*cutoff point*" das variáveis contínuas que apresentaram melhor acurácia para predição de resposta à PEEP foi uma variação de volume (VCe – VCi = 378ml; índice de GINI = 0,792) ou uma razão recrutamento insuflação = 0,335; índice de GINI 0,756 (Tabela 5).

Tabela 5: Métricas de avaliação dos classificadores contínuos de predição de resposta à PEEP.

Variável(eis) de resultado de teste	Índice de Gini	Estatísticas K-S	
		K-S Máximo ^a	Corte ^b
Histerese da curva P x V	,792	,712	378,00
Stress Index	,293	,297	,9200
RI Ratio	,756	,643	,3350

a. A métrica Kolmogorov-Smirnov (K-S) máxima.

b. No caso de diversos valores de corte associados a Max K-S, o maior deles será relatado.

4. Discussão

Os resultados descritos fazem parte de uma análise secundária de uma coorte multicêntrica de pacientes com SDRA grave, sendo obtidos por quatro diferentes formas de mensuração da recrutabilidade pulmonar, antes da execução da MRA, no subgrupo analisado. Este é um estudo pioneiro em comparar quatro métodos usuais clinicamente e que não requerem tecnologia extra para seu emprego clínico. O principal objetivo dos métodos preditivos de resposta a PEEP em indivíduos com SDRA são distinguir os pacientes potencialmente respondedores à PEEP, daqueles que não respondem a manobra, aumentando a CRF (volume expiratório final – EELV), a área pulmonar disponível à ventilação, reduzindo desta forma o *stress* ($\text{Stress} \sim \text{pressão: força/área}$) e o *strain* ($\sim\text{deformação: VC/EELV}$) pulmonar. Pulmões potencialmente recrutáveis, quando submetidos a estratégias de elevação da PEEP, que incluem a MRA, reduzem o *Shunt* pulmonar, garantem pulmões mais uniformemente abertos, favorecendo estratégias pulmonares protetoras e melhorando a relação ventilação/perfusão.

Existem diversas formas de avaliar o potencial de recrutamento de pulmões de pacientes com SDRA. Atualmente, além da tomografia computadorizada de toráx, um dos métodos mais acurados e seguros para avaliação de resposta à PEEP é a Tomografia por impedância elétrica (TIE), pois a mesma detecta com confiabilidade a hiperdistensão/colapso das áreas pulmonares, evitando a lesão induzida por ventilação mecânica (FRERICHS et al, 2017). Entretanto, a melhor forma (ex: TC ou TIE) nem sempre são usuais clinicamente. Assim, lacunas clínicas importantes persistem sobre qual a melhor forma de avaliação do potencial de resposta à PEEP.

Nossos resultados demonstram que dos quatro métodos clínicos estudados para avaliação de resposta a PEEP (forma da curva PxV – *shape PxV*, abordagem da histerese, razão recrutamento – insuflação – RI Ratio e o índice de estresse -*Stress Index*), três (*shape PxV*, abordagem da histerese e o RI Ratio) se mostraram acurados para prever potencial de recrutamento com áreas sob a curva ROC de 0.827[IC95%

0,73 – 0,92]; p= 0,047); 0,896 [IC95% 0,83 – 0,96; p = 0,035 e 0,878 [IC95% 0,80 – 0,95]; p=0,037), respectivamente.

A razão recrutamento – insuflação, conhecida como “*RI Ratio*” foi descrita primariamente por Chen e colaboradores (2019) que validaram um modelo simplificado de respiração única para quantificar o potencial de recrutabilidade pulmonar à beira do leito que não requerem qualquer equipamento especializado. Estes autores propuseram um conceito de complacência do pulmão recrutado (Crec) como o volume do pulmão recrutado dividido pela variação efetiva de pressão para pacientes com fechamento completo das vias aéreas, como recentemente descrito (CHEN et al., 2018). Entretanto, neste estudo, os autores afirmam que ao analisar a variação de volume e o percentual de mudança na complacência do sistema respiratório com o aumento da PEEP em relação à complacência pulmonar com uma PEEP mais baixa, deve levar em consideração o fechamento completo e precoce das pequenas vias aéreas, gerando dependência em reconhecer e realizar os ajustes a partir da identificação da *airway opening pressure*. (CHEN et al., 2020). Assim, eles afirmaram que esta medida seria confiável para diferenciar pacientes com diferentes respostas à PEEP em termos de troca gasosa, mecânica pulmonar e hemodinâmica. Nossos resultados corroboram estes estudos prévios, ratificando que o *RI Ratio* é acurado para avaliar o potencial de recrutabilidade com uma acurácia de 87,8% (AUC 0,878[IC95% 0,80 – 0,95], p=0,037). Entretanto, nossos resultados indicam um ponto de corte ($RI = 0,33$) inferior ao proposto por Lu Chen ($RI = 0,5$) onde a partir do qual valores superiores a estes indicariam maior potencial de resposta a PEEP. Estas diferenças, explicam porque alguns pacientes com um $RI < 0,5$ (em hipótese não respondedores à PEEP), apresentam melhora na oxigenação, mecânica ventilatória e hemodinâmica após recrutamento alveolar.

Um estudo francês conduzido em 2021 comparou o *RI Ratio* com o score de recrutamento da ultrassonografia pulmonar (LUS score) em uma unidade de terapia intensiva com 24 indivíduos com SDRA, onde não levaram em consideração o valor de corte estabelecido previamente de 0,5 (CHEN et al., 2020), classificando assim os indivíduos como “recrutadores altos e baixos” de acordo com a mediana obtida (entre 6 e 8), considerando por fim o valor de 0,7 para análise (STEVIC et al., 2021). Um outro estudo, observacional, pequeno, de Pan e colaboradores (2020) descreveu um ponto de corte do *RI Ratio* em 0,21 para segregar dicotomicamente paciente entre

Recrutáveis ($RI > 0,21$) ou não recrutáveis. Entretanto, embora a amostra fosse de pacientes com SDRA grave na fase aguda, nem todos os pacientes foram pronados o que sabidamente interfere na resposta à PEEP. Nossos resultados reforçam que embora o *RI Ratio* seja uma medida acurada de avaliação do potencial de recrutabilidade, os pontos de corte propostos para o *RI Ratio* ainda parecem não ser consensuais (0,21; 0,5; 0,7). Nossos resultados, inclusive, trazem valores distintos da razão recrutamento – insuflação ($RI ratio = 0,33$ (GINI 0,756). Assim valores extremos parecem deixar claro os pacientes que não são respondedores à PEEP ($RI = 0$) ou àqueles que teriam maior probabilidade de resposta à PEEP ($RI \geq 1$), permanecendo a penumbra sobre o real significado dos valores intermediários. Como hipótese, supomos que a discrepância no ponto de corte nos estudos norteadores de Chen e colaboradores (2019 e 2020) poderiam ser atribuídas à ausência de comparação prévia com outros métodos de avaliação da recrutabilidade e a observância dos diferentes fenótipos. (Chen et al., 2020).

A forma da curva pressão – volume (*Shape* da curva PxV), obtida com fluxo constante e baixo, em modo volume controlado tem sido implicada como forma de avaliar o potencial de recrutabilidade de pacientes com SDRA (MAGGIORE et al., 2001; VIEILLARD_BARON et al., 2003). Este é um método simples, que não requer qualquer cálculo, requerendo apenas a análise do ramo inspiratório sob fluxo constante e baixo. Assim, paciente com maior potencial de recrutabilidade assumem um comportamento senoidal do ramo inspiratório da curva pressão x volume, com a concavidade da curva voltada para cima, enquanto pacientes com baixo potencial de recrutabilidade apresentam um aspecto linear da curva ou com a concavidade da curva voltada para cima. Nossos resultados demonstraram que a análise do *Shape* da curva pressão - volume é um método simples e acurado para avaliação da resposta ($AUC = 0.827$ [IC95% 0,73 – 0,92]; $p= 0.047$). Estes dados, corroboram com o estudo de Nakayama e colaboradores (2022) que analisou a interação entre *RI Ratio* e a curva PxV de 33 indivíduos, demonstrando que os mesmos são altamente correlacionados e predizem resposta a PEEP. Este estudo também apontou, como citado acima, a melhor resposta em fenótipos de melhor complacência pulmonar. (NAKAYAMA et al., 2022).

Como esta mesma curva descrita anteriormente é possível calcular a área compreendida entre o ramo inspiratório e expiratório da curva PxV, denominada

histerese e da mesma forma tem sido implicada no potencial de recrutabilidade de pacientes com SDRA. Esta hipótese já havia sido demonstrada previamente em modelos matemáticos (HICKLING, 1998; HICKLING, 2001) e experimentais de SDRA (RIMENSBERGER et al., 1999; HENZLER et al., 2007). Posteriormente, Demory e colaboradores em 2009 demonstraram que quanto maior a histerese em um ponto isobárico da curva PxV maior seria o potencial de recrutabilidade. Estes autores inclusive propuseram um ponto de corte para variação do volume no ponto isobárico no ramo inspiratório e expiratório em 500ml para definir pacientes com maior potencial de recrutabilidade. Nossos resultados corroboram estes dados, confirmando que a abordagem da histerese é um método acurado para avaliação do potencial de recrutabilidade ($AUC = 0.896$ [IC95% 0,83 – 0,96; $p = 0,035$). Entretanto, nossos dados propõe um ponto de corte, inferior para indicar os pacientes com maior potencial de recrutabilidade ($VCe - VCi = 378$ ml; índice de GINI = 0,792). Outros autores também encontraram valores menores ao analisarem a histerese da curva PxV em condições isobáricas entre as fases inspiratória e expiratória, apontando que valores menores que 100 ml como invariavelmente baixo potencial de recrutabilidade (MOJOLI et al., 2023). Nossos resultados, conforme mencionado anteriormente, corroboram estes achados em relação a capacidade de avaliação de recrutabilidade pela abordagem da histerese, divergindo apenas no ponto de corte para esta segregação. A mais elevada acurácia na previsão da resposta à PEEP correspondeu a uma variação de volume ($VCe - VCi = 378$ ml; índice de GINI = 0,792) e a uma curva ROC de 0,896 (acurácia aproximada de 90%). Isso confere ao método analisado a maior sensibilidade e especificidade na predição da recrutabilidade entre os quatro métodos de predição analisados.

O *Strees index* analisado inicialmente em modelo experimental com animais em laboratório por Ranieri e colaboradores (2000) e posteriormente em 2007, por este mesmo grupo, ganhou notoriedade após outro grupo propor uma análise mais simples da curva PxT. Em seu estudo conduzido em 2018, Sun e colaboradores visaram avaliar a possibilidade de analisar qualitativamente o *Strees index* por meio da inspeção visual das formas de onda diretamente na tela do ventilador mecânico, visando a obtenção do ponto correspondente na curva PxT, concluindo que esta abordagem reflete o colapso alveolar dinâmico e o potencial de recrutamento. Nossos resultados demonstraram que

o *Strees index* possui uma baixa acurácia para predizer potencial de resposta à PEEP, apresentando uma área sob a curva ROC de 0,64 com um $p = 0,061$. Estes dados contradizem outros estudos, como os de, de Huang e colaboradores (2013) que analisaram 30 pacientes com SDRA e de Sun e colaboradores (2018) que analisou

200 curvas de pressão-tempo, demonstrando que a inclinação da fase inspiratória da curva de pressão vs tempo em pacientes passivos, ventilados em modo volumétrico, sob fluxo constante, poderia demonstrar hiperdistensão (*Strees index* > 1) ou tidal recruitment (*Strees index* < 1). (RANIERI *et al.*, 2012; HUANG *et al.*, 2013; KALLEL, 2016; SUN *et al.*, 2018). Entretanto, estudos prévios demonstraram que as mudanças de angulação (SLOPE) da curva PxT são mais sensíveis às variações de volume do que propriamente de PEEP, demonstrando assim a labilidade da utilização do índice de estresse para predizer resposta a pressão expiratória positiva final e evitar efeitos deletérios da hiperdistensão alveolar em pulmões acometidos pela síndrome do desconforto respiratório agudo grave. (SUTER, 1975; RANIERI *et al.*, 2000).

5. Limitações

Este estudo não realizou randomização prévia, havendo possibilidade de viés eventual de preenchimento e ou classificação do índices, uma vez que foram utilizados dados da rotina de um serviço e assim submete-se as variações não planejadas do “mundo real”. (Ex: um ou mais pacientes terem sido submetidos a manobras de recrutamento distintas mesmo com a existência de Protocolo Institucional). Não houve possibilidade de cegamento por parte dos avaliadores.

6. Conclusão

É importante destacar que essas descobertas podem ter implicações significativas para o tratamento desses pacientes, uma vez que a indicação da MRA adequada é essencial para melhorar os desfechos clínicos e proteção pulmonar. Assim, a escolha do método apropriado para avaliar a resposta à PEEP pode contribuir para a redução da morbimortalidade e uma melhor evolução clínica. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para validar esses resultados em uma amostra maior e em diferentes cenários clínicos.

7. Referências

AITKEN, R. S.; CLARKE-KENNEDY, A. E. (1928): On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise. **J Physiol**, 65, 389-411.

AMATO MB, MEADE MO, SLUTSKY AS, BROCHARD L, COSTA EL, SCHOENFELD DA, STEWART TE, BRIEL M, TALMOR D, MERCAT A, RICHARD JC, CARVALHO CR, BROWER RG. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. **N Engl J Med**. 2015 Feb 19;372(8):747-55. doi: 10.1056/NEJMsa1410639. PMID: 25693014.

AOYAMA H, YAMADA Y, FAN E. The future of driving pressure: a primary goal for mechanical ventilation? **J Intensive Care**. 2018 Oct 4;6:64. doi: 10.1186/s40560-018-0334-4. PMID: 30305906; PMCID: PMC6172758.

ARDS Definition Task Force, RANIERI VM, RUBENFELD GD, THOMPSON BT, Ferguson ND, CALDWELL E, FAN E, CAMPOROTA L, SLUTSKY AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. **JAMA**. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.

ASHBAUGH DG, BIGELOW DB, PETTY TL, LEVINE BE. Acute respiratory distress in adults. **Lancet**. 1967 Aug 12;2(7511):319-23. doi: 0.1016/s0140-6736(67)90168-7. PMID: 4143721.

BERNARD GR, ARTIGAS A, BRIGHAM KL, CARLET J, FALKE K, HUDSON L, LAMY M, LEGALL JR, MORRIS A, SPRAGG R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. **American journal of respiratory and critical care medicine**. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706. PMID: 7509706.

BOHR, C. (1891), Ueber die Lungenathmung. **Skandinavisches Archiv Für Physiologie**, 2: 236-268

BONIFAZI M, ROMITTI F, BUSANA M, PALUMBO MM, STEINBERG I, GATTARELLO S, PALERMO P, SAAGER L, MEISSNER K, QUINTEL M,

CHIUMELLO D, GATTINONI L. End-tidal to arterial PCO₂ ratio: a bedside meter of the overall gas exchanger performance. **Intensive Care Med Exp.** 2021 Apr 19;9(1):21. doi: 10.1186/s40635-021-00377-9. PMID: 33871738; PMCID: PMC8054233.meter of the overall gas exchanger performance. **Intensive Care Med Exp.** 2021;9(1):21. Published 2021 Apr 19. doi:10.1186/s40635-021-00377-9.

CHEN N, ZHOU M, DONG X, QU J, GONG F, HAN Y, QIU Y, WANG J, LIU Y, WEI Y, XIA J, YU T, ZHANG X, ZHANG L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **Lancet.** 2020 Feb 15;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32007143; PMCID: PMC7135076.

CHEN, L., DEL Sorbo, L., GRIECO, D. L., JUNHASAVASDIKUL, D., RITTAYAMAI, N., SOLIMAN, I., SKLAR, M. C., RAUSEO, M., FERGUSON, N. D., Fan, E., RICHARD, J. M., & BROCHARD, L. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial. **American journal of respiratory and critical care medicine.** 2020 201(2), 178–187. <https://doi.org/10.1164/rccm.201902-0334OC>

CHIUMELLO D, CARLESSO E, CADRINGHER P, CAIRONI P, VALENZA F, POLLI F, TALLARINI F, COZZI P, CRESSONI M, COLOMBO A, MARINI JJ, GATTINONI L. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine.** 2008 Aug 15;178(4):346-55. doi: 10.1164/rccm.200710-1589OC.

DEMORY, D., ARNAL, J. M., WYSOCKI, M., DONATI, S., GRANIER, I., CORNO, G., & DURAND-GASSELIN, J. (2008). Recruitability of the lung estimated by the pressure volume curve hysteresis in ARDS patients. **Intensive care medicine,** 34(11), 2019–2025. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1167-8>.

FRERICHS I, AMATO MB, VAN KAAM AH, TINGAY DG, ZHAO Z, GRYCHTOL B. Trend study group. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. **Thorax.** 2017;72:83–93.

GATTINONI L, MASCHERONI D, TORRESIN A, MARCOLIN R, FUMAGALLI R, VESCONI S, ROSSI GP, ROSSI F, BAGLIONI S, BASSI F. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. **Intensive Care Med.** 1986;12(3):137-42. doi: 10.1007/BF00254928. PMID: 3525633.

GRASSO S, FANELLI V, CAFARELLI A, ANACLERIO R, AMABILE M, ANCONA G, FIORE T. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med.** 2005 May 1;171(9):1002-8. doi: 10.1164/rccm.200407-940OC. Epub 2005 Jan 21. PMID: 15665322.

GRASSO S, TERRAGNI P, MASCIA L, FANELLI V, QUINTEL M, HERRMANN P, HEDENSTIERNA G, SLUTSKY AS, RANIERI VM. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. **Crit Care Med.** 2004 Apr;32(4):1018-27. doi: 10.1097/01.ccm.0000120059.94009.ad. PMID: 15071395.

HANLEY JA AND MCNEIL BJ. (1983): A method of comparing the áreas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. **Radiology** 1983; 148: 839-843. PMID: 6878708. doi: 10.1148/radiology.148.3.6878708.

HENZLER D, HOCHHAUSEN N, DEMBINSKI R, ORFAO S, ROSSAINT R, KUHLEN R. Parameters derived from the pulmonary pressure volume curve, but not the pressure time curve, indicate recruitment in experimental lung injury. **Anesth Analg.** 2007 Oct;105(4):1072-8, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.0000278733.94863.09. PMID: 17898390.

HICKLING KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. **Am J Respir Crit Care Med.** 2001 Jan;163(1):69-78. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.9905084. PMID: 11208628.

HICKLING KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs. **Am J Respir Crit Care Med.** 1998 Jul;158(1):194-202. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9708049. PMID: 9655729.

HUANG Y, YANG Y, CHEN Q, LIU S, LIU L, PAN C, YANG C, QIU H. Pulmonary acute respiratory distress syndrome: positive end-expiratory pressure titration needs stress index. **The Journal of surgical research.** 2013 Nov;185(1):347-52. doi: 10.1016/j.jss.2013.05.012. Epub 2013 May 25. PMID: 23731684.

KALLET RH. Should PEEP Titration Be Based on Chest Mechanics in Patients With ARDS? **Respir Care.** 2016 Jun;61(6):876-90. doi: 10.4187/respcare.04657. PMID: 27235320.

MAGGIORE SM, JONSON B, RICHARD JC, JABER S, LEMAIRE F, BROCHARD L. Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. **Am J Respir Crit Care Med.** 2001 Sep 1;164(5):795-801. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2006071. PMID: 11549535.

MOJOLI F, POZZI M, ARISI E, MONGODI S, ORLANDO A, MAGGIO G, CAPRA MARZANI F, BROCHARD L. Tidal lung hysteresis to interpret PEEP-induced changes in compliance in ARDS patients. **Crit Care.** 2023 Jun 13;27(1):233. doi: 10.1186/s13054-023-04506-6. PMID: 37312187; PMCID: PMC10261834.

MURRAY IP, MODELL JH, GALLAGHER TJ, BANNER MJ. Titration of PEEP by the arterial minus end-tidal carbon dioxide gradient. **Chest.** 1984 Jan;85(1):100-4. doi: 10.1378/chest.85.1.100. PMID: 6360567.

NAKAYAMA R, BUNYA N, KATAYAMA S, GOTO Y, IWAMOTO Y, WADA K, OGURA K, YAMA N, TAKATSUKA S, KISHIMOTO M, TAKAHASHI K, KAKIZAKI R, SAWAMOTO K, UEMURA S, HARADA K, NARIMATSU E. Correlation between the hysteresis of the pressure-volume curve and the recruitment-to-inflation ratio in patients with coronavirus disease 2019. **Ann Intensive Care.** 2022 Nov 12;12(1):106. doi: 10.1186/s13613-022-01081-x. PMID: 36370227; PMCID: PMC9652597.

OBUCHOWSKY NA. (2003): Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. **Radiology** 2003; 229: 03-08. PMID: 14519861. doi: 10.1148/radiol.2291010898.

PAN C, CHEN L, LU C, ZHANG W, XIA JA, SKLAR MC, DU B, BROCHARD L, QIU H. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. **Am J Respir Crit Care Med.** 2020 May 15;201(10):1294-1297. doi: 10.1164/rccm.202003-0527LE. PMID: 32200645; PMCID: PMC7233342.

RANIERI VM, ZHANG H, MASCIA L, AUBIN M, LIN CY, MULLEN JB, GRASSO S, BINNIE M, VOLGYESI GA, ENG P, SLUTSKY AS. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. **Anesthesiology.** 2000 Nov;93(5):1320-8. doi: 10.1097/00000542-200011000-00027. PMID: 11046222.

RIMENSBERGER PC, PRISTINE G, MULLEN BM, COX PN, SLUTSKY AS. Lung recruitment during small tidal volume ventilation allows minimal positive end-expiratory pressure without augmenting lung injury. **Crit Care Med.** 1999 Sep;27(9):1940-5. doi: 10.1097/00003246-199909000-00037. PMID: 10507622.

SAHETYA SK, GOLIGHER EC, BROWER RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. **American journal of respiratory and critical care medicine.** 2017 Jun 1;195(11):1429-1438. doi: 10.1164/rccm.201610-2035CI. Erratum in: **American journal of respiratory and critical care medicine.** 2018 Mar 1;197(5):684-685. PMID: 28146639; PMCID: PMC5470753.

STEVIC N, CHATELAIN E, DARGENT A, ARGAUD L, COUR M, GUÉRIN C. Lung Recruitability Evaluated by Recruitment-to-Inflation Ratio and Lung Ultrasound in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. **Am J Respir Crit Care Med.** 2021 Apr 15;203(8):1025-1027. doi: 10.1164/rccm.202012-4447LE. PMID: 33560931; PMCID: PMC8048756.

SUÁREZ-SIPMANN F, VILLAR J, FERRANDO C, SÁNCHEZ-GIRALT JA, TUSMAN G. Monitoring Expired CO₂ Kinetics to Individualize Lung-Protective Ventilation in Patients With the Acute Respiratory Distress Syndrome. **Front Physiol.** 2021 Dec 21;12:785014. doi: 10.3389/fphys.2021.785014. PMID: 34992549; PMCID: PMC8724128.

SUN XM, CHEN GQ, CHEN K, WANG YM, HE X, HUANG HW, LUO XY, WANG CM, SHI ZH, XU M, CHEN L, FAN E, ZHOU JX. Stress Index Can Be Accurately and Reliably Assessed by Visually Inspecting Ventilator Waveforms. **Respir Care.** 2018 Sep;63(9):1094-1101. doi: 10.4187/respcare.06151. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29945907.

SUTER PM, FAIRLEY B, ISENBERG MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. **N Engl J Med.** 1975 Feb 6;292(6):284-9. doi: 10.1056/NEJM197502062920604. PMID: 234174.

SWETS JA. (1988): Measuring the accuracy of diagnostic systems. **Science** 1988; 240: 1285-1293. PMID: 3287615. doi: 10.1126/science.3287615.

VAN DER ZEE P, GOMMERS D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS. **Critical Care.** 2019 Mar 9;23(1):73. doi: 10.1186/s13054-019-2365-1. PMID: 30850004; PMCID: PMC6408810.

WRITING GROUP FOR THE ALVEOLAR RECRUITMENT FOR ACUTE ESPIRATORY DISTRESS SYNDROME TRIAL (ART) INVESTIGATORS. (2017): Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA.** 2017;318(14):1335–1345. doi:10.1001/jama.2017.14171.

Apêndice 1 – SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Participante ou seu responsável legal/Responsável por obter o consentimento

*Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ,
(21) 3882-9797 ramal 2015, e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br*



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA
 Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Reabilitação – PPGCR
 Mestrado em Ciências da Reabilitação

**SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
 ESCLARECIDO**

Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de pesquisa intitulado "Desfechos clínicos associados a ventilação mecânica em pacientes com SARS por COVID-19", com a seguinte justificativa:

1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletados a partir do prontuário eletrônico dos pacientes;
2. Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito;
3. Difícil localização de familiares, pois os mesmos não frequentam regularmente o hospital.

Atenciosamente,



João Paulo Arruda de Oliveira

Pesquisador responsável

Palmas, 28 de outubro de 2021.

Participante ou seu responsável legal/Responsável por obter o consentimento

*Comitê de Ética em Pesquisa: Rua Dona Isabel 94, Bonsucesso, Rio de Janeiro, RJ,
 (21) 3882-9797 ramal 2015, e-mail: comitedeetica@unisuam.edu.br*

Anexo 1 – Parecer Consustanciado do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Titulo da Pesquisa: DESFECHOS CLÍNICOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM SARS POR COVID-19

Pesquisador: JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53152221.3.0000.5235

Instituição Proponente: SOCIEDADE UNIFICADA DE ENSINO AUGUSTO MOTTA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.098.272

Apresentação do Projeto:

De acordo com o arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf" de 28/10/2021, consta no resumo do estudo que "A Síndrome respiratória aguda grave por evolução da COVID-19, caracteriza-se por disfunção multiorgânica e principalmente insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Foram descritos três fenótipos clínicos da doença: um fenótipo de baixa elastância ($Csr > 45 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$), um fenótipo de alta elastância ($Csr < 30 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$) e um terceiro fenótipo, intermediário, com doença assimétrica e elastância moderada ($30 < Csr < 45 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$).". O projeto apresenta elementos fundamentais para o desenvolvimento da pesquisa, incluindo o referencial teórico, justificativa, objetivos, métodos e observância aos aspectos éticos.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf" de 28/10/2021, o objetivo primário do estudo é "Avaliar os desfechos clínicos associados a ventilação mecânica invasiva, em pacientes com SARS por COVID-19.". De acordo com o mesmo documento, os objetivos secundários são "Estratificar os pacientes de acordo com os escores de gravidade por meio da escala (Sequential Organ Failure Assessment) - SOFA; Classificar os pacientes de acordo com os fenótipos clínicos da COVID-19; Analisar os desfechos de mortalidade e associá-los as diferentes estratégias ventilatórias utilizadas; Correlacionar o tempo de ventilação mecânica ao desfecho de mortalidade; Identificar o tempo médio de internação dos participantes e

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
--

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.032-060

UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
--

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comiteedeetica@souunisiam.com.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 5.098.272

os fatores relacionados a sobrevida na UTI.”.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf” de 28/10/2021, os potenciais riscos compreendem: “Os riscos envolvidos em um estudo observacional podem envolver a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade, a acesso por terceiros as informações pessoais e consequentemente a possibilidade de estigmatização e prejuízos sociais e morais. Porém, todo o processamento dos dados será feito sem identificadores pessoais, e o mesmo ocorrerá com a distribuição das bases de dados. Os números de identificação nas bases distribuídas aos pesquisadores são diferentes daqueles utilizados na coleta de dados. Sómente os pesquisadores terão acesso as informações obtidas em confiança. Não será permitido o acesso, em qualquer hipótese, pelos empregadores ou superiores hierárquicos, e as informações serão usadas exclusivamente para fins de pesquisa científica sem identificação nominal.”. Ainda de acordo com o mesmo arquivo, os potenciais benefícios compreendem: “Os benefícios do estudo incluem uma maior e melhor compreensão dos dados coletados, possibilitando uma análise criteriosa das condutas adotadas e os desfechos encontrados. Os achados poderão contribuir na tomada de decisões relacionadas ao manejo ventilatório, podendo impactar no melhor entendimento da patologia e consequentemente minimizar os riscos de morbidade e mortalidade decorrentes da COVID-19.”. A relação risco/benefício é adequada para a proposta da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o arquivo “PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1820044.pdf” de 28/10/2021, este é um estudo nacional; unicêntrico; observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva; de caráter acadêmico para obtenção do título de Mestre em Ciências da Reabilitação; patrocinado pelo próprio pesquisador principal; com amostra prevista de 286 voluntários com COVID-19; com previsão de início e encerramento em 29/11/2021 e 20/03/2022, respectivamente.

Existe identificação do pesquisador responsável. O título do projeto é clara e objetivo. Há embasamento científico que justifique a pesquisa. Os objetivos estão bem definidos. Existe explicação clara dos exames e testes que serão realizados, bem como a devida justificativa. Há justificativa para o tamanho amostral. Há critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Há análise crítica de risco. Há orçamento financeiro detalhado e aplicação das recursos. O local de realização das várias etapas está bem definido. Há compromisso de tornar público os resultados.

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso

CEP: 21.032-000

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

TRITFOUB: (21)3882-9797

E-mail: comitedeeticaAsouunisuam.com.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/ UNISUAM



Continuação do Parecer: 5.098.27Z

Os esclarecimentos a cerca de valor de resarcimento são claros. Ha garantia de acesso aos dados do pesquisador/instituição e forma de garantir a privacidade.

Considerações sobre as Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com o arquivo "Dispensa_TCLE.pdf" de 28/10/2021, a pesquisador salicita dispensa do TCLE com a justificativa: "Solicito a dispensa da aplicação do Termo de consentimento livre e esclarecida do projeto de pesquisa intitulado "1. Trata-se de pesquisa observacional, com uso de dados coletadas a partir do prontuário eletrônica das pacientes; 2. Em muitos das casos, os pacientes já vieram a óbito; 3. Difícil localização de familiares, pais os mesmos não frequentam regularmente o hospital.". Apresenta-se também a arquivo "TERMO_DIRE_ANUENCIA.JPG" que autoriza o acesso ao banco de dados da instituição coparticipante.

Recomendações:

Nenhuma recomendação a fazer.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto está aprovado.

Cabe ressaltar que o pesquisador se compromete em anexar na Plataforma Brasil um relatório ao final da realização da pesquisa. Pedimos a gentileza de utilizar o modelo de relatório final que se encontra na página eletrônica do CEP-UNISUAM (<http://www.unisuam.edu.br/index.php/intraducao-comite-etica-em-pesquisa>). Além disso, em caso de evento adverso, cabe ao pesquisador relatar, também através da Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJECTO_1820044.pdf	28/10/2021 12:59:09		Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	28/10/2021 12:58:03	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	JOAO PAULO ARRUDA DE	Aceito

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)

Bairro: Bonsucesso CEP: 21.032-060

UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3882-9797

E-mail: comitedeetica@souunisuam.com.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO
AUGUSTO MOTTA/UNISUAM



Continuação do Parecer. 5.088.27a

Investigador	PROJETO.pdf	27/10/2021 19:38:46	OLIVEIRA	Aceito
Outros	TERMO_DE_ANUENCIA.JPG	27/10/2021 19:16:59	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	27/10/2021 19:13:39	JOAO PAULO ARRUDA DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 10 de Novembro de 2021

Assinado por:
Arthur de 'Gá Ferreira
 (Coordenador(a))

Endereço: Rua Dona Isabel, 94, TEL: (21)3882-9797 (Ramal: 9943)
 Bairro: Bonsucesso CEP: 21.032-060
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3882-9797 E-mail: comitedeetica@souunisuan.com.br

PARTE II – Produção intelectual

Contextualização da Produção

Quadro 4: Declaração de desvios de projeto original.

Declaração dos Autores	Sim	Não
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>tema proposto</u> no projeto de pesquisa?		x
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos do <u>delineamento do projeto</u> de pesquisa?		x
<i>Justificativas e Modificações</i>		
A produção intelectual contém desvios substantivos dos <u>procedimentos de coleta</u> e análise de dados do projeto de pesquisa?		x
<i>Justificativas e Modificações</i>		

Disseminação da Produção

O protocolo deste projeto de pesquisa foi apresentado na modalidade “apresentação oral” junto à XVI Semana Científica da UNISUAM em 2021.

Os resultados parciais foram ainda apresentados em uma apresentação na modalidade pôster ministrada pelo autor deste trabalho, durante o IV SUDES FIR em 2023.

RASCUNHO
